

UNIVERSITE DE NANCY — FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Marie DAUBERCIES

Né le 14 Février 1934, à Fourmies (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1963

L'alphachymotrypsine et ses propriétés
plus particulièrement
en pratique gynécologique

Président : M. HARTEMANN, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

UNIVERSITE DE NANCY — FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Marie DAUBERCIES

Né le 14 Février 1934, à Fourmies (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1963

L'alphachymotrypsine et ses propriétés
plus particulièrement
en pratique gynécologique

Président : M. HARTEMANN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

Université de Nancy - Faculté de Médecine



DOYEN : M. A. BEAU

ASSESSEUR : M. J. ROUSSEL

DOYENS HONORAIRES :

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. JACQUES, JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLERT-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN

PROFESSEURS :

Anatomie	M. BEAU
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Chimie biologique	M. WOLFF
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BODART
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique gynécologique	M. BERTRAND
Clinique médicale A	M. MICHON (P.)
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD (G.)
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN (J.)
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique de pneumo-phtisiologie	M. LAMY
Clinique des voies urinaires	N...
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et climatologique	M. MERKLEN
Hygiène et médecine sociale	M. SENAUT
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL
Physiologie	M. ARNOULD (P.)
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Stomatologie	M. HOUPERT
Thérapeutique	M. FAIVRE

PROFESSEURS SANS CHAIRE
MM. RAUBER, RICHON, CORDIER

AGREGES PERENNISES

Médecine :	Obstétrique :
MM. HARTEMANN (P.); DUREUX ;	M. RIBON
LARCAN	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie :	Physique :
M. CAYOTTE	M. MARTIN
Bactériologie :	Physiologie :
M. DE LAVERGNE	MM. BOULANGÉ ; BOUEVEROT ;
Carcinologie :	BOURA
M. CHARDOT	Bactériologie :
Chimie :	M. BURDIN
MM. PAYSANT ; NABET	Electroradiologie :
Hématologie :	M. ANTOINE
M. STREIFF	Maladies infectieuses :
Histologie :	M. GERBAUT
M. GRIGNON	Médecine légale :
Hygiène :	M. DE REN
MM. DEBRY ; FOLIGUET	Médecine et thérapeutique :
Pathologie expérimentale :	M. GRILLAT
M. LACOSTE	
Pharmacologie :	
M. LAMARCHE	

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie :	Ophtalmologie :
MM. BENICHOUX ; MICHON (J.) ;	M. ALGAN
SOMMELET ; GRODIDIER ; PREVOT ;	Oto-rhino-laryngologie :
VICHARD ; FRISCH	M. WAYOFF
Médecine :	Pédiatrie et puériculture :
MM. SCHMITT ; GILGENKRANTZ ;	MM. PIERSON ; MANCIAUX
HURIET ; GAUCHER	Urologie :
Médecine légale et médecine du travail :	M. GUILLEMIN
M. PERNOT	
Neurologie et psychiatrie :	
MM. TRIDON ; LAXENAIRE	

CHARGES DE COURS

Cardiologie :	Maladies mentales :
M. FAIVRE	M. HACQUARD
Chirurgie et orthopédie infantiles :	Médecine expérimentale :
M. BEAU	M. SADOUL
Gériatrie :	
M. HERBEUVAL	

AGREGES LIBRES
MM. ANDRÉ, ARNULF

Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Je dédie cette thèse

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN HARTEMANN

Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Nous n'oublierons jamais l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé, l'exemple prestigieux de son enseignement si clair et si vivant.

Nous tenons à lui exprimer nos sentiments de profonde gratitude et de respectueux dévouement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

Professeur de Gynécologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRITSCH

Professeur sans Chaire

MONSIEUR LE DOCTEUR RIBON

Agrégé pérennisé d'Obstétrique

*Qu'ils reçoivent ici le témoignage de
notre reconnaissance.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Vous avez beaucoup travaillé, beaucoup
aimé aussi, merci.*

A MA FEMME

A MES FILLES : SONIA, CARINE, ELSA

A MON FRÈRE

*Ils m'ont appris le « qu'avez-vous que
vous n'avez reçu »*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

LES ARTISTES DU GROUPE ATELIER DE LA MONNAIE (LILLE)

JEAN-MARIE ROUSSELLE, PAUL LACROIX

LES ORMONANTS

Je leur dois beaucoup.

A TOUS CEUX QUI, AVEC AMITIÉ,
ONT BIEN VOULU AIDER A SON ÉLABORATION

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BERTRAND (Reims)

Je le remercie de tout ce qu'il a fait pour moi.

Il m'a donné sa confiance en me laissant disposer de ses observations, en m'encourageant à faire ce travail, travail qu'il a suivi avec juste sévérité au fil de son évolution ne ménageant ni temps, ni peine.

MESSIEURS VITTU ET LIEFOOGHE
(Faculté Libre de Médecine de Lille)

Ils se sont souvenu de moi et, très aimablement m'ont donné leur science.

MONSIEUR LE DOCTEUR RICHARD (Laboratoire Choay)

Qui a tout mis en œuvre pour me rendre cette tâche plus facile.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GAUTHIER (Lille)

En qui j'ai admiré l'Homme et le Patron.

MONSIEUR LE DOCTEUR DANIEL TAPPY
(Les Diablerets - Suisse)

Que j'ai eu la chance de rencontrer, et qui a bien voulu me prêter son cadre de travail.

MADAME PAULE LASSAYS

Qui a bien voulu considérer cette Thèse comme une thérapeutique, et la taper.

SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres
et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine
suivant les lois de la morale et de l'honneur
et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs
envers les malades, mes confrères et la société.*

INTRODUCTION

« L'avenir de l'enzymothérapie, dit Sol SHERRY, est particulièrement brillant et ses horizons pratiquement illimités. »

Au cours de la pratique quotidienne en gynécologie, une telle perspective ne peut laisser indifférent.

L'action de l'Alphachymotrypsine fut constatée lors de nombreuses indications, objectivée sur de nombreuses lésions (les publications antérieures le démontrent ; notre travail [84 cas] amène à une conclusion identique).

Dans nos observations, nous avons été amené à considérer différentes constantes d'ordre fonctionnel, et avons pu constater qu'elles étaient liées à l'action physiologique de l'Alphachymotrypsine.

PLAN GENERAL

CHAPITRE I

PROPRIETES GENERALES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

CHAPITRE II

ACTIVITE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

A) *Dans l'expérimentation biologique*

B) *En thérapeutique (indications en pratique générale)*

CHAPITRE III

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN PRATIQUE GYNECOLOGIQUE

A) *Dans les lésions organiques*

B) *Dans les processus fonctionnels*

CHAPITRE IV

STATISTIQUE GENERALE. CONCLUSION

A — HISTORIQUE

B — PROPRIETES GENERALES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

I — DÉFINITION

II — NATURE DE CETTE ENZYME

III — PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

- 1) *Caractérisation*
- 2) *Titration*
- 3) *Activité*
- 4) *Influence des effecteurs*

IV — OBTENTION ET PRÉPARATION DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

- 1) *In vivo*
- 2) *In vitro et industriellement*
 - a) Schéma d'activation du zymogène
 - b) Etapes de la fabrication
 - c) Critères d'identification et de contrôle

V — PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- 1) *Toxicité*
 - a) Expérimentale
 - b) Clinique : les accidents de l'enzymothérapie
- 2) *Administration*
 - a) Précautions
 - b) Les voies utilisées

A. - HISTORIQUE

C'est en 1867 que KÜHNE (cité par DELAUNAY) introduisit pour la première fois la notion de trypsine.

En 1935, KUNITZ et NORTHROP étudient une enzyme très proche de la précédente, la chymotrypsine.

Les travaux de JENKINS inaugurent l'application thérapeutique de cette enzyme en ophtalmologie.

Puis, FULLGRABE met en évidence les propriétés anti-inflammatoires de l'enzyme.

INNERFIELD, SCHWARZ et ANGRIST séparent l'action protéolytique de l'action générale anti-inflammatoire de l'enzyme.

En 1959, MOORE qualifie cette thérapeutique de « révolutionnaire » en chirurgie plastique.

En avril de la même année, se tient à Milan un Symposium sur l'activité anti-inflammatoire de cette enzyme.

DUFOURMENTEL, MOULY et PRÉAUX reprennent les travaux américains. Ce sont des auteurs américains et espagnols, dont PUIG Y ROIG, qui étudièrent les premiers l'action thérapeutique de l'Alpha-chymotrypsine en gynécologie, et le Congrès International d'Amsterdam sur la fertilité et la stérilité réalise une première mise au point de la question.

B. - PROPRIETES GENERALES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

I. - DEFINITION

L'Alphachymotrypsine est une enzyme protéolytique thermolabile obtenue après activation d'un précurseur inactif : le chymotrypsinogène. Ce dernier est sécrété par les éléments cellulaires pancréatiques exocrines.

Protéase naturelle, elle fut isolée la première fois par KUNITZ et NORTHROP, en 1933.

Elle intervient *in vivo* dans la dégradation des protéines alimentaires de concert avec les autres sécrétions enzymatiques protéolytiques ; catalyseur biologique, son action peut s'exercer en dehors de l'organisme qui l'a synthétisé.

II. - NATURE

Comme toutes les enzymes, l'Alphachymotrypsine est de nature protéique. Elle dérive d'un précurseur inactif, le chymotrypsinogène.

Dans cette molécule complexe de poids moléculaire voisin de 25.000, de composition centésimale :



HAUROWITZ a mis en évidence :

a) *De l'ammoniaque* 109

b) *Des acides aminés linéaires constitués par :*

— l'acide aspartique	85
— l'acide glutamique	61
— l'arginine	16
— la glycine	71

— l'histidine	8
— l'isoleucine	43
— la leucine	79
— la lysine	16
— et la valine	86

c) *Des acides cycliques :*

— la cystéine	11
— la cystine	27
— la méthionine	9
— la phénylalanine	22
— la proline	51
— la sérine	109
— la thréonine	96
— le tryptophane	27
— la tyrosine	17

Le chymotrypsinogène est composé de 892 amino-acides et présente 79 fonctions basiques et 57 fonctions acides libres.

Le point iso-électrique de l'Alphachymotrypsine se situe au pH 8,1.

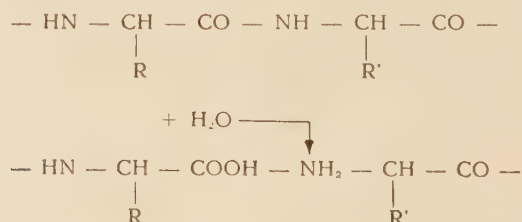
III. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

L'Alphachymotrypsine est une enzyme protéolytique, c'est-à-dire un catalyseur capable d'induire la dégradation des ensembles protéiques.

1) Caractérisation

Elle se comporte comme :

a) Une endopeptidase en hydrolysant les liaisons peptiques internes des molécules protidiques suivant la réaction :



Cette activité endopeptidasique intéresse spécifiquement les liaisons peptiques situées près des acides aminés cycliques ou près de certains amino-acides : méthionine, nor-leucine, nor-valine.

Elle est différente de l'activité de la trypsine qui rompt les liaisons peptidiques proches des acides aminés basiques.

- b) *Une exopeptidase* en hydrolysant la liaison peptique voisine d'un NH_2 terminal.
- c) *Une estérase* (NEURATH, CALVET, CAROL, BOZAL et KAUFMANN). SCHWERT et TAKENAKA ont ainsi proposé une méthode de dosage basée sur cette propriété estérasique.
- d) *Une enzyme mucolytique*: BENDITT et FRENCH ont mis en évidence cette activité particulière en faisant agir de l'Alphachymotrypsine sur du tissu cartilagineux. Ils ont obtenu ainsi une libération d'hexosamine et une disparition de la métachromasie typique.

Ces propriétés lytiques caractérisent de façon nette l'Alphachymotrypsine et permettent de la distinguer d'autres enzymes protéolytiques et en particulier des enzymes dites de diffusion qui sont, en fait, des mucopolysaccharases (ex. hyaluronidase) capables de dépolymériser le gel conjonctif (acides hyaluronique, chondroïtine, sulfurique).

2) Titrage

Ces propriétés lytiques permettent de titrer l'activité d'une préparation renfermant de l'Alphachymotrypsine en se référant à la vitesse d'une réaction de digestion dans un temps et des conditions données et reproductibles.

L'activité lytique peut être étudiée sur des substrats divers soit synthétiques, soit naturels.

L'emploi d'hémoglobine, à titre de substrat, a permis ainsi de définir l'unité Chymotrypsine-Hémoglobine (U.C.Hb).

Elle représente l'activité d'une quantité d'Alphachymotrypsine (sans intervention d'autres protéases) donnant par minute et à 25°C des produits de digestion de l'hémoglobine non précipitables par l'acide trichloracétique, tels que leur concentration corresponde à une densité optique de 1, mesurée au spectrophotomètre à $280 \text{ m}\mu$.

Le Laboratoire Choay a proposé, conformément aux souhaits de l'Union Internationale de Biochimie, une nouvelle unité dite d'activité enzymatique (U.A.E.). Cette unité est basée sur un principe général qui rapporte l'activité enzymatique à la transformation catalytique d'une micromole de substrat utilisé (ester éthylique de l'acétyltyrosine) par minute et dans des conditions déterminées.

La méthode décrite par SCHWERT et TAKENAKA ne définit pas d'unité. Cependant de nombreux fabricants ont adopté la variation de 1 milli-unité de densité optique par minute qu'ils ont appelée unité Schwert-Takenaka (U.S.T.).

Aux Etats-Unis d'Amérique, le National Formulary a adopté (XI^e édition), sur proposition du Laboratoire Armour, une unité arbitraire. L'unité NF ainsi définie correspond à 7,5 milli-unités de densité optique.

Le tableau suivant exprime les correspondances entre ces différentes unités :

U.C.Hb	U.A.E.	U.S.T.	U.N.F.
1	14,43	1.086	145

Le titrage d'activité des enzymes protéolytiques en général, et de l'Alphachymotrypsine en particulier, est une donnée de première importance. Il permet d'éviter d'avoir recours à une simple appréciation pondérale qui ne peut permettre l'appréciation exacte de l'activité.

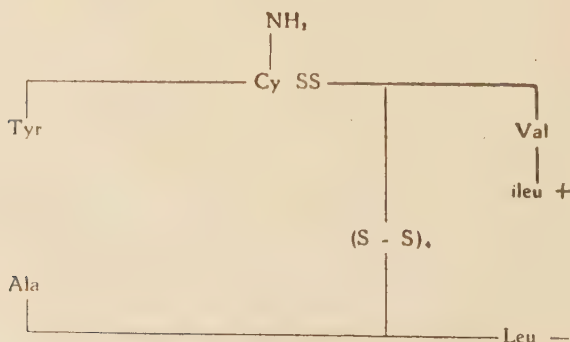
En effet, en solution aqueuse, les protéases, de nature protidique, s'autolysent et une préparation enzymatique d'un poids donné voit son activité lytique décroître rapidement, puis s'annuler.

3) Activité

L'activité protéolytique de l'enzyme est sous la dépendance d'un ensemble structural limité appelé « le centre actif ». La structure moléculaire restante serait sans intérêt et pourrait être éliminée (DIXON et WEBB).

C'est le centre actif qui se fixe sur les liaisons peptidiques et peut entraîner la rupture de celles-ci avec fixation d'une molécule d'eau. Son masquage entraîne l'inactivité.

Le centre actif de l'Alphachymotrypsine est constitué par :



4) Influence des effecteurs

Les réactions induites par l'enzyme sont soumises aux règles générales de la cinétique des réactions enzymatiques.

De nombreux effecteurs sont capables de les influencer favorablement ou défavorablement. Parmi les plus importants, citons :

a) FACTEURS PHYSIQUES :

— *La température* qui augmente, en règle, la vitesse de la réaction jusqu'à une certaine limite au delà de laquelle il y a dénaturation de l'enzyme. A 25° C, l'activité est 4 fois moins intense qu'à 47° C où elle atteint, du moins transitoirement, son maximum : 100 %. A 60° C, l'activité lytique n'est plus que de 10 % et disparaît totalement aux environs de 70°. A la température physiologique (37°), l'activité représente 60 % de sa valeur maxima.

— *La valeur du pH*. Il existe, en effet, un pH optimum qui est de 8,1. Pour les valeurs inférieures, l'action lytique décroît et disparaît à pH 3. Une telle inactivation est du reste réversible.

b) FACTEURS CHIMIQUES :

Certains corps chimiques peuvent inactiver par dénaturation ou précipitation l'Alphachymotrypsine (alcool ; solvants organiques ; sels de métaux lourds).

L'ion Ca, par contre, a un rôle activateur.

c) FACTEURS DIVERS :

1) En présence d'un excès de substrat et pour une quantité donnée d'enzyme, la réaction cinétique de protéolyse est, pendant les premières minutes, une fonction linéaire. Secondairement, la courbe s'infléchit, traduisant un ralentissement réactionnel en rapport avec l'autolyse enzymatique, la diminution du substrat, la présence des produits nés de la dégradation.

2) Certaines protéines ont la possibilité d'attirer sur leurs liaisons peptidique l'enzyme et de résister à une scission. Elles sont appelées « inhibiteurs d'enzymes protéolytiques ». En ce qui concerne l'Alphachymotrypsine, citons : l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ et de NORTROP, l'inhibiteur parotidien de FREY, des inhibiteurs végétaux du haricot de lima et de pomme de terre, des inhibiteurs plasmatiques portés par les α_1 et α_2 -globulines.

Ces derniers sont suffisamment en excès pour inhiber des quantités importantes d'Alphachymotrypsine introduites dans le torrent circulatoire. Ce n'est que le dépassement brutal de ces taux enzymatiques qui permet d'induire une activité protéolytique suffisante circulante. Ils ont enfin la propriété de se renouveler rapidement et sont alors capables de s'opposer à des quantités considérables d'enzymes lorsqu'elles sont introduites par apports fractionnés successifs (VAIREL).

IV. - OBTENTION DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

1) *In vivo*

L'Alphachymotrypsine dérive du chymotrypsinogène sous l'influence de la trypsine et de kinases. Certains auteurs pensent que le zymogène est activé au niveau de la lumière duodénale par l'entérokinase en présence de bile. Pour d'autres auteurs, le chymotrypsinogène est activé directement par des kinases cellulaires au niveau des acinis pancréatiques. L'enzyme active est alors inhibée par l'inhibiteur de KUNITZ et NORTHROP, et c'est le complexe inactif enzyme-inhibiteur qui arrive dans le deuxième duodénum. L'inhibiteur est secondairement déplacé par l'entérokinase libérant ainsi le centre actif de l'enzyme.

L'Alphachymotrypsine est incapable de s'auto-activer à l'inverse de la trypsine. Elle ne peut en outre déclencher l'activation du trypsinogène.

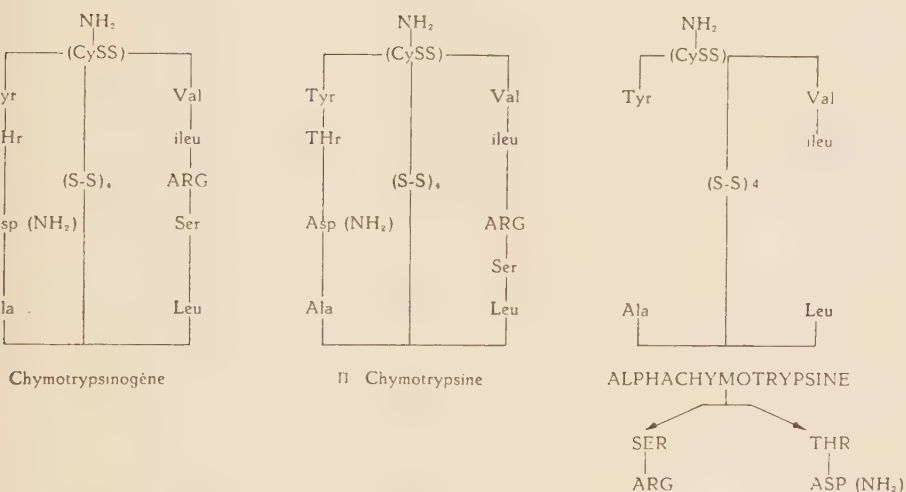
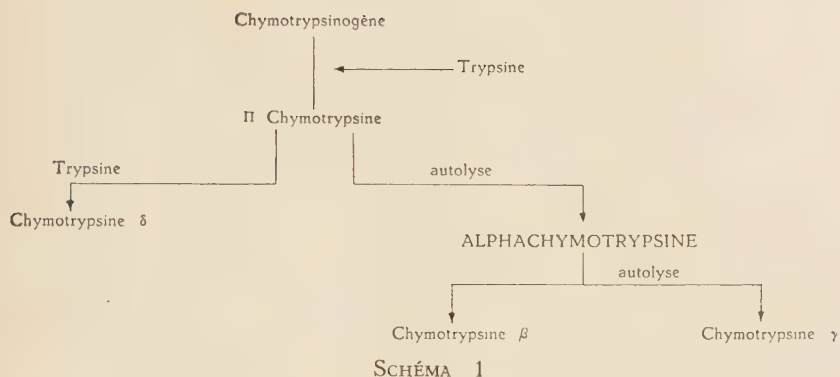
2) *In vitro*

a) SCHÉMAS D'ACTIVATION DU CHYMOTRYPSINOGENÈ ET DU ZYMOGENÈ :

L'Alphachymotrypsine dérive de l'activation du chymotrypsinogène extrait de pancréas animaux sous l'influence de la trypsine suivant le schéma 1.

DESUELLE a précisé le processus d'activation du zymogène et NEURATH a proposé le schéma 2.

La perte de 2 dipeptides sér-yl-argine d'une part, thréonyl-asparagine d'autre part, entraîne l'apparition du centre actif.



b) ETAPES DE LA FABRICATION :

Sur le plan industriel, la préparation de l'Alphachymotrypsine comporte deux étapes successives :

- 1° Obtention du chymotrypsinogène pur, sous forme cristallisée à partir du pancréas bovin.
- 2° Activation ménagée par la trypsine dans des conditions déterminées du chymotrypsinogène (pour éviter l'apparition d'autres dérivés de la chymotrypsine, instables et d'un intérêt thérapeutique moindre).

Les sels minéraux utilisés en cours de préparation sont ensuite éliminés par dialyse et le produit final, pur, actif, est lyophilisé pour assurer sa stabilité et supprimer toute autolyse.

c) LES CRITÈRES PRÉCIS D'IDENTIFICATION, DE CONTRÔLE, DE PURETÉ :

- 1) L'absence de protéines étrangères est objectivée par la monodispersion électrophorétique à pH convenable qui est variable suivant les techniques.
- 2) La tolérance est vérifiée par :
 - le dosage du taux d'histamine pour éviter les réactions anaphylactiques ;
 - les cultures vérifiant la stérilité du milieu.
- 3) La caractérisation est basée sur des essais divers :
 - la coagulation du lait (essai de RENNET positif) qui différencie l'Alphachymotrypsine de la trypsine ;
 - l'absence de coagulation sanguine (*id.*) ;
 - la spectrophotométrie aux ultra-violet avec absorption spécifique entre 0,480 et 0,590 à 280 m μ .
- 4) L'absence de protéases étrangères est vérifiée en recherchant leur activité sur des substrats synthétiques spécifiques.

V. - LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1) Toxicité

a) EXPÉRIMENTALE :

Selon HENDLEY et coll., la dose léthale 50 pour la chymotrypsine administrée rapidement par voie endoveineuse est de 24 mg/kg chez le lapin et de 85 mg/kg chez le rat.

Pour WEBB et coll., la dose léthale 50 par voie intra-péritonéale serait de 65,1 mg/kg. L'Alphachymotrypsine se révèle ainsi moins toxique encore que la trypsine.

La toxicité chronique a été également étudiée par ces auteurs. Une dose de 50 mg/kg administrée tous les deux jours pendant cinq semaines n'a permis de déceler aucune manifestation de toxicité et aucune modification histologique au niveau des reins, du foie, du cœur, des poumons, des surrénales ou du cortex cérébral.

Simplement une action protéolytique locale a été notée lorsque la concentration atteignait 200 mg/kg dans 2 ml de solvant.

Les doses thérapeutiques restent donc considérablement éloignées des doses toxiques et l'Alphachymotrypsine présente un coefficient de sécurité particulièrement élevé.

b) CLINIQUE :

Les réactions indésirables provoquées sont de deux ordres :

1) *Soit mécanique :*

Douleur locale par distension au point d'injection, due plus à la quantité de solvant qu'au produit utilisé. Dans notre expérimentation, nous l'avons rencontrée 6 fois sur 74 cas. Le passage péritonéal après instillation intra-tubaire est toujours plus ou moins douloureux.

2) *Soit allergique :*

Dans notre expérimentation, aucun choc anaphylactique n'a été rapporté malgré la répétition des séries et après des temps variés. L'anaphylaxie a été étudiée par ROSE ; il n'y aurait pas de sensibilisation acquise.

L'Alphachymotrypsine est protéolytique, elle libère donc de l'histamine mais bien moins que les enzymes bactériennes ; elle peut déterminer des réactions allergiques qui peuvent être précoces ou tardives.

— *Précoces*, ces réactions sont beaucoup moindres qu'avec la trypsin ; on a signalé un érythème facial, une sensation de chaleur, de suffocation, un goût salé dans la bouche, principalement chez les dysneurotoniques. Ces manifestations n'existent pas après administration préalable d'antihistaminiques. L'Alphachymotrypsine est peu irritante, d'autant moins que les dilutions sont plus élevées. Nous n'avons pas eu à constater d'enrouement passager de la voix avec les aérosols, ni d'irritation des muqueuses oculaires en ophtalmologie.

— *Plus tardives* (deux ou trois heures), elles se manifestent par frissons, hyperthermie, nausées, vomissements et crampes abdominales. Localement : prurit, érythème ou réactions urticariennes.

Dans notre expérimentation :

- *Bri... Ode...*, trente ans, a présenté une poussée urticarienne à chaque injection intra-musculaire.
- *Gri... M... Lou...*, trente-six ans, pour une même réaction a dû recevoir une cure de delta-cortisone.

Mais :

- *Gay... Pie...*, quarante-et-un ans, traitée d'un asthme allergique avec polysensibilisation même médicamenteuse n'a jamais eu de réaction lors d'une série de 10 injections intra-musculaires de 25 unités C.Hb et d'une instillation péritonéale.

Nous n'avons pas eu personnellement de forte manifestation, même sans l'emploi systématique d'antihistaminiques.

Dans leur article, G. BOINET et R. MARTY ne rencontrent, comme incident, que 2 injections douloureuses sur 10 cas, pas de réaction locale ou générale.

J.P. CHILLIO, dans sa thèse, sur 90 cas constate 5 accidents dont 4 lors d'insufflations et une réaction urticarienne.

P. BERTRAND signale une douleur passagère, péritonéale, au cours d'injections intra-tubaires.

Par prudence, PUIG y ROIG s'est abstenu d'utiliser l'enzyme en intra-tubaire lors des métrorragies et pendant les maladies aiguës de la femme enceinte.

Dans l'ensemble de la littérature, l'Alphachymotrypsine est considérée comme une thérapeutique sans incident, bien tolérée, et dont l'association thérapeutique aux corticoïdes, aux antibiotiques, aux anesthésiques n'a jamais provoqué d'accidents particuliers.

2) Administration

a) PRÉCAUTIONS :

Etant une protéine, l'enzyme, nous l'avons déjà signalé, est sensible à tout agent dénaturant :

- à la chaleur supérieure à 65° ;
- à l'alcool et aux solvants organiques (acétone, éther, etc.) ;
- à l'acidité ;
- à la contamination bactérienne susceptible de dégrader la structure protéique de l'enzyme, donc de réduire sa puissance. Une stérilisation parfaite est indispensable à toutes les étapes de la fabrication et de l'utilisation.

La solution aqueuse obtenue voit son activité déjà sensiblement diminuée dès la sixième heure. Après la douzième heure, l'activité thérapeutique est pratiquement nulle. Dans notre expérimentation, il y eut des cas où, de ce fait, une seule injection sur cinq fut active.

b) LES VOIES UTILISÉES :

1) La voie intra-musculaire :

C'est la plus couramment utilisée. On pratique une à quatre injections intra-musculaires quotidiennes, ou on espace ces injections tous les deux ou trois jours pour réaliser une série de 5 à 10 injec-

tions de 25 unités C.Hb chacune. On peut associer l'Alphachymotrypsine aux corticoïdes et aux antibiotiques selon l'effet recherché.

2) La voie digestive :

Le poids moléculaire élevé de l'Alphachymotrypsine (24.000) semble s'opposer en soi à ce que l'enzyme puisse franchir la barrière intestinale et atteindre tous les tissus. L'absorption de l'enzyme pénétrant dans la lumière intestinale serait de quantité infime, d'après BILLOW. Mais l'Alphachymotrypsine est peu sensible aux autres ferments protéolytiques, justifiant l'absorption per-linguale. Les résultats, en règle générale, sont identiques à ceux de la voie parentérale. Les doses habituelles vont de 50 à 150 unités C.Hb par jour.

3) La voie intra-veineuse :

L'enzyme disparaît du courant circulatoire en quelques minutes. Sa courbe de régression est rapide et progressive comme s'il n'avait aucune difficulté à franchir la barrière capillaire. On peut penser que la disparition de l'activité enzymatique du sérum n'est pas due à la diffusion de l'enzyme mais à son inactivation. VAIREL obtient l'inhibition de l'Alphachymotrypsine par l'antiplasmin thermolabile plasmatique à la dose de 0,5 mg par millilitre de plasma ; il faut dépasser cette dose pour obtenir une protéolyse du plasma, laquelle est constatée par l'augmentation de la densité à 280 m μ du filtrat trichloroacétique. En clinique, une injection intra-veineuse de 25 mg n'a jamais abaissé le taux de fibrinogène.

Il est actuellement impossible techniquement de démontrer le passage dans les tissus de la chymotrypsine du fait de l'existence d'endopeptidases propres aux tissus et de la petitesse des variations quantitatives. L'utilisation d'enzyme marquée, la présence d'un atome traceur n'indiquent pas la présence d'enzyme active (F.G. VALDECASAS).

4) La voie locale :

- *loco dolenti* associée à un anesthésique ;
- en injections intra-articulaires et péri-articulaires ;
- depuis SIARDET, par voie trans-tympanique ;
- en aérosols, associée ou non à des antibiotiques ;
- en instillation dans un drain pleural ou péritonéal ;
- par voie per-cutanée : soit en utilisant des pommades ; soit après savonnage, en goutte à goutte de la solution extemporanée, en recouvrant de taffetas pour éviter l'évaporation, une ou deux fois par vingt-quatre heures ;
- par voie intra-tubaire, comme il est indiqué dans les chapitres qui suivent.

EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

I — L'ALPHACHYMOTRYPSINE EST ANTI-INFLAMMATOIRE

- a) Perméabilité capillaire
- b) Rôle antiinflammatoire et protéolyse
- c) Rôle antiinflammatoire et inhibiteurs sériques
- d) Action sur les phénomènes de diffusion

II — L'ALPHACHYMOTRYPSINE AGIT SUR LES RÉACTIONS CELLULAIRES

- 1) *Le granulome*
- 2) *La cicatrisation*
- 3) *Les réactions de fibrose, de sclérose*

III — L'ALPHACHYMOTRYPSINE ET LA COAGULATION SANGUINE

IV — PROPRIÉTÉ MUCOLYTIQUE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

* *

Le fait que les cliniciens ont en premier introduit l'usage de l'Alphachymotrypsine dont ils constataient chaque jour l'activité, a amené à chercher :

- 1° Systématiquement l'action sur des processus expérimentalement reproductibles.
- 2° La physiopathogénie de l'activité anti-inflammatoire.

I. - L'ALPHACHYMOTRYPSINE EST ANTI-INFLAMMATOIRE

Propriété majeure qui a suscité l'intérêt général et constitué le sujet principal du Symposium de Milan en avril 1950.

Les signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, œdème, chaleur et douleur, sont des manifestations de processus locaux et généraux appelant à un point donné de l'organisme :

- une hyperhémie par vaso-dilatation locale ;
- une hyperperméabilité capillaire ;
- une migration des polynucléaires par stimulation des mouvements amiboïdes.

En expérimentation animale, l'Alphachymotrypsine réduit l'œdème local provoqué par l'injection dans la patte du rat de blanc d'œuf ou d'une suspension de levure (G.I. MARTIN, R. BRENDÉL, J.M. BEILER d'une part ; V.W. ADAMKIEWIRZ, W.B. RICE, J.D. MC COOL d'autre part).

Une action préventive est possible sur l'œdème généralisé du rat provoqué par l'injection intra-péritonéale de dextran (BEILER et H. COHEN, M. GRAFF, W. KLEINBEY).

a) PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE :

Cette action anti-œdémateuse et anti-inflammatoire a donné lieu à des hypothèses pathogéniques diverses. Normalement, la constance du diamètre des pores endothéliaux des capillaires serait maintenue par l'action enzymatique. L'accumulation des substances anormales formées au cours de l'inflammation est donc réduite (G J. MARTIN). L'Alphachymotrypsine rétablit la perméabilité capillaire aux petites molécules et détermine la baisse de l'œdème en rétablissant une perméabilité de membrane normale.

Il y aurait un substrat dans les foyers inflammatoires appelant électivement l'action de l'enzyme (A. DELAUNAY, S. BAZIN).

b) ROLE ANTI-INFLAMMATOIRE ET PROTÉOLYSE :

Libérés *in situ* lors des inflammations, les différents polypeptides spécifiques : l'exsudine responsable des exsudats locaux, la pyrexine déterminant l'hyperthermie locale et générale, la nécrosine donnant l'œdème des fibres collagènes puis leur nécrose, seraient neutralisés par protéolyse.

En bref, l'action anti-inflammatoire de l'Alphachymotrypsine dépendrait étroitement de l'activité protéolytique. Celle-ci pourrait dégrader les complexes polypeptidiques en fractions dépourvues d'action spécifique inflammatoire et modifier les protéines des parois vasculaires, augmentant ainsi les facilités de résorption des produits de nécrose.

c) RÔLE ANTI-INFLAMMATOIRE ET INHIBITEURS SÉRIQUES :

Pour d'autres auteurs (MARTIN), l'action anti-inflammatoire serait spécifique de l'enzyme injectée, déterminerait une élévation du taux des inhibiteurs sériques des protéases. Fait constaté par l'injection d'Alphachymotrypsine chez le rat : en trois jours, MANSFELD et HORAKOVA ont vu le taux des inhibiteurs s'élever de 40 à 50 %.

En conclusion, au stade initial de la réaction inflammatoire, plus cette réaction est brutale, plus l'action enzymatique est évidente, complète. Elle agit à titre prophylactique et curatif des œdèmes.

S'il y a inflammation chronique, l'action de l'Alphachymotrypsine est réduite (J.H. LAVODIE, V. MANSFELD et Z. HORAKOVA) ou nulle même (ADAMKIEWICZ).

L'expérimentation animale est superposable à nos faits cliniques : action puissante, atoxique et remarquablement constante.

d) ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES DE DIFFUSION :

In vitro et *in vivo*, l'Alphachymotrypsine facilite la libération de mucopolysaccharides à partir du tissu cellulaire sous-cutané du rat. Elle détruit sans doute la protéine qui normalement réunit ces différents corps (S. BAZIN, B. CONTE, A. DELAUNAY).

L'Alphachymotrypsine agit donc dans les hydropexies, les cellulites, les infiltrations mucoïdes, mais à moindre titre que les mucopolysaccharases.

L'Alphachymotrypsine agit sur les protéines des parois avec élévation de la perméabilité aux produits de nécrose qui sont mieux évacués. Les antibiotiques, les anesthésiques sont en meilleure concentration dans le liquide céphalo-rachidien (A. DELAUNAY, S. BAZIN).

II. - L'ALPHACHYMOTRYPSINE AGIT SUR LES REACTIONS CELLULAIRES

Cette action est intéressante à différents titres.

1) Le granulome post-inflammatoire

Action modeste mais réelle dans le granulome inflammatoire sous-cutané du rat, secondaire à l'implant de coton (travaux de H. COHEN, W.K. KLEINBEY, D. CHAPIN, M. GRAFF). Il y a diminution de l'excès de cette défense tissulaire.

2) La cicatrisation

La cicatrisation des plaies est accélérée par l'emploi de l'Alphachymotrypsine.

Par voie générale, après écrasements ou incisions chez les rats, souris, lapins (travaux de R. BRENDÉL, H. SIMON, J.M. BEILER et G.J. MARTIN).

J.M. MOSS établit que, sous Alphachymotrypsine par voie générale, la durée de cicatrisation d'un écrasement qui est d'une moyenne de 10,6 jours chez les animaux traités, est de 12,7 jours chez les témoins.

Administrée *in situ*, elle abrège aussi la durée de cicatrisation lors d'écrasement chez le lapin et le veau (travaux de M.K. HAMDY, M.S. RHEINS et DEATHERAGE).

Ces actions peuvent entrer dans le cadre de l'activité anti-inflammatoire générale de l'Alphachymotrypsine. Le granulome devient efflorescent, la cicatrice de mauvaise qualité, si les processus inflammatoires sont importants.

3) La fibrose, la sclérose

La fibrose et la sclérose sont déterminées par l'organisation de la substance fondamentale.

La fibrose est un processus particulier de transformation fibrillaire de cette substance fondamentale qui aboutira à la sclérose avec rétraction.

La sclérose, d'après A. POLICART et A. COLLET (« Physiologie du tissu conjonctif », Paris, Masson, 1961), est due à une diminution considérable de la viscosité interfibrillaire, les fibrilles primaires restant intégrées avec une augmentation de la résistance des basales. Les mucopolysaccharides se polymérisent considérablement avec augmentation de la métachromatie de la substance fondamentale.

Ce ne sont pas des processus définitifs. Que ne peut-on utiliser en thérapeutique la relaxine qui arrive à amener le relâchement de la symphyse pubienne, les ramollissements tissulaires lors de l'accouchement. Alors le traitement d'une sclérodermie, d'un vieux processus tuberculeux, ne seraient plus un problème.

F. DESTRO et G. PAGANI établissent que l'Alphachymotrypsine permet une repolarisation accélérée de la substance fondamentale et empêche le développement de la fibrose et son évolution en sclérose cicatricielle.

L'Alphachymotrypsine, cliniquement, lyse les adhérences. PRIERD, R.D. STERN et DRUNN emploient le terme évocateur d'« agent débri-dant ».

Cette action n'est pas hormonale. BOINET et MARTY ont fait des biopsies d'endomètre systématiques en différentes périodes du cycle menstruel. Ils n'ont jamais constaté de modification à un libre développement de la dentelle utérine.

Cette action n'est pas non plus anti-inflammatoire. Une synéchie utérine est un processus de sclérose ancien qui semble définitif et qui n'a pas de manifestation clinique particulière.

C'est plutôt un processus direct. L'Alphachymotrypsine, *in situ* dans le péritoine, peut agir sur des adhérences. Elle a de plus une action générale qui permet, après une restauration de perméabilité d'une trompe, le jeu de la muqueuse ciliaire. On ne peut pourtant parler d'action biostimulante car la quantité et la qualité de l'enzyme interviennent.

III. - L'ALPHACHYMOTRYPSINE ET LA COAGULATION SANGUINE

Les différentes enzymes protéolytiques sont habituellement étudiées dans le cadre de la coagulation sanguine. Il semble donc normal de titrer « l'Alphachymotrypsine et la coagulation sanguine ».

Or, depuis les travaux de I.W. INNERFIELD et S. SHERRY, on sait que l'Alphachymotrypsine n'a pas d'action sur la coagulation. A fortes doses, même répétées, l'Alphachymotrypsine ne perturbe en rien le mécanisme de la coagulation.

Tout au plus assiste-t-on à une baisse transitoire des taux de fibrinogène et de prothrombine à dose massive, mais aux doses thérapeutiques, MORIZOT, dans un contrôle précis de l'hémostase, n'a jamais trouvé de modification.

La profibrinolysine, nous le savons (plasmine), qui est une englobuline, intervient après rétraction du caillot pour lyser le thrombus formé. I.W. INNERFIELD, G.I. LETRULO, G.S. GORDON et P. MONTETE ont démontré que la trypsine pouvait activer le plasminogène sans déterminer de thrombolyse, alors que l'Alphachymotrypsine lyse le caillot mais n'entraîne pas l'activation du plasminogène.

L'Alphachymotrypsine a un effet direct thrombolytique (I.W. INNERFIELD). S. SHERRY provoque des thromboses artérielles par ligature chez des chiens de 10 à 14 kg. Par perfusion d'Alphachymotrypsine intra-veineuse, à raison de 12 à 20 mg par kg, il obtient une reperméation chez 55 % de ses sujets.

IV. - PROPRIETES MUCOLYTIQUE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

Cette action fut établie par E.P. BENDITT et J.E. FRENCH. L'Alphachymotrypsine agissant sur le tissu cartilagineux permet la libération de mucopolysaccharides : les hexosamines, et fait disparaître la métachromasie du mucus.

Il y a mucolyse des mucoprotéines et des mucines, propriété isolée en 1933 de l'effet protéolytique et utilisée depuis par BRENNER et KORSTEIN en cancérologie pour l'étude cytologique, gastrique et bronchique (isolement de cellules néoplasiques de l'enrobement muqueux).

Les autres propriétés de l'Alphachymotrypsine ont un intérêt gynécologique moins direct.

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN THERAPEUTIQUE

I — EN ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION

II — EN CARDIOLOGIE, ANGÉIOLOGIE, PHLÉBOLOGIE

1) *Les indications*

2) *La technique*

3) *Les résultats*

III — EN CHIRURGIE

1) *Promoteurs*

2) *Effets cherchés*

a) Par action locale

b) Par voie générale

IV — EN DERMATOLOGIE

V — EN GASTRO-ENTÉROLOGIE

VI — EN OPHTALMOLOGIE

1) *Promoteurs*

2) *Indications*

VII — EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

- 1) *Affections purulentes de l'oreille et des voies supérieures*
- 2) *En otologie-audiochirurgie*
- 3) *En cophochirurgie*
- 4) *En cancérologie*

VIII — EN RHUMATOLOGIE

IX — EN PNEUMO-PHTISIOLOGIE

X — EN UROLOGIE

* *

Indications en pratique générale

Douée d'une grande activité sur des processus généraux, on comprend que l'Alphachymotrypsine ait un vaste champ d'applications cliniques.

Que ce soit par voie locale ou générale, on peut l'utiliser chaque fois que l'on rencontre ou que l'on craint une inflammation, une fibrose. Ce n'est pas une thérapeutique de maniement délicat, car on n'a pas à craindre de réactions secondaires, déplaisantes ou dangereuses.

Depuis la publication de JENKINS en ophtalmologie (1956), les travaux se sont multipliés.

Nous avons colligé les indications de l'Alphachymotrypsine en :

- 1) Anesthésie et réanimation.
- 2) Cardiologie, phlébologie, angéiologie.
- 3) Chirurgie.
- 4) Dermatologie.
- 5) Gastro-entérologie.
- 6) Ophtalmologie.
- 7) Rhumatologie.

- 8) Oto-rhino-laryngologie.
- 9) Pneumo-phthisiologie.
- 10) Urologie.

L'unicité d'action, rencontrée en expérimentation, est ici encore remarquable.

I. - EN ANESTHESIE ET REANIMATION

ARQUES, BACH [17] utilisent l'Alphachymotrypsine qui :

- facilite le drainage rapide des voies aériennes ;
- elle est donc prophylactique des complications post-opératoires, surtout de l'atélectasie pulmonaire ;
- en emploi per-opératoire, elle évite l'hypersécrétion bronchique.

II. - EN CARDIOLOGIE, ANGIOLOGIE, PHLEBOLOGIE

Les principes de son action sont étudiés par R. MARTIN, L.S. KYLE et REINHAREL.

1) Les indications

- Dans la lyse du caillot sanguin, son action fut constatée par E.E. CLIFTON.
- Elle est appliquée :
 - aux thrombo-embolies par K.M. MOSER ;
 - à l'occlusion cérébrale artérielle par SUSMANN.
- Les thrombophlébites ont bénéficié de cette thérapeutique (INNERFIELD, FISHER et M.L. KRYLE).
- Dans les thrombo-phlébites hémorroïdaires, H. CHALMEAU [92] a obtenu, pour 4 cas, de bons résultats.
- VILLAMI traite les phlébo-thromboses par l'Alphachymotrypsine en injections intra-artérielles.
- Des artériopathies oblitérantes chroniques péri-phlébitiques sont traitées par A. CONTI.

- Le syndrome post-phlébitique par VIVIANI.
- Les séquelles de phlébites par BITRY et C. BOELY.
- Les états scléro-œdémateux des variqueux par GOUGEROT.
- Les veines variqueuses par PHILIPS.
- Les ulcères de jambes par A. RAVINA, WENGER.
- Enfin, l'induration des corps caverneux par P. DUGOS.

2) La technique

On peut utiliser :

- soit l'action locale par injection *in situ* ou par emploi de pomade ;
- soit l'action générale par séries d'injections intra-musculaires : en général, 10 injections de 25 U.C.Hb associées parfois aux anticoagulants.

3) Les résultats

- Pour O.F. DAVIES, A.J. DEVINE, C. BECK, B. HOWITZ, les expériences ne permettent pas de conclure que les propriétés anticoagulantes de la chymotrypsine équivalent à celles des anticoagulants classiques.
- Toutefois, les propriétés fibrinolytiques et anticoagulantes modérées de cette enzyme et ses propriétés anti-inflammatoires considérables la rendent recommandable.
- L'utilisation des anticoagulants puissants est indispensable, mais la dose et l'influence hémorragique peuvent être diminuées par l'utilisation simultanée de la chymotrypsine.
- BITRY et BOELY ont eu 48 bons résultats, 20 moyens et 32 échecs.

III. - EN CHIRURGIE

1) Promoteurs

Au XVII^e siècle, Sir John HUNTER expérimente l'extrait de pancréas pour décaper une plaie.

X. GRENER essaie le débridement enzymatique des brûlures.

Puig LA CALLE l'utilise dans le traitement des occlusions intestinales par adhérences.

Une mise au point a été faite au VII^e Congrès de *Thérapeutique* par ALLGOWER, avec expérimentation par nécrose thermique standardisée de la peau d'animaux.

2) Effets recherchés

a) PAR ACTION LOCALE :

- D'abord éliminer les nécroses de toute nature (l'Alphachymotrypsine n'a pas à être neutralisée comme la trypsine ; après un laps de temps donné, il n'y a pas d'élimination des tissus sains).
- Ensuite, liquéfier la fibrine.
- Puis fluidifier les collections purulentes ou visqueuses ; mais l'Alphachymotrypsine est inactive quand le collagène prédomine dans le tissu en cause (il y a alors avantage à utiliser les mucopolysaccharés).

b) PAR VOIE GÉNÉRALE :

L'Alphachymotrypsine permet de réaliser un « contrôle rationnel » du processus inflammatoire. L'œdème ne fera plus lâcher les sutures ; la tension diminuant, la douleur cessera ; l'hyperhémie réactionnelle drainera mieux les lésions ; l'œdème de la bouche anastomotique n'existera pas.

En tant qu'agent mucolytique, l'enzyme est utilisée pour préparer la greffe dans les brûlures et les plaies importantes sanieuses ou ulcères.

3) Indications

- En chirurgie générale : ablations du sein (MUSTARD), phlegmon ligneux (OMEZ).
- En chirurgie digestive : pour Puig LA CALLE, l'enzymothérapie est préférable à l'opération de Noble, lorsqu'elle est faite par voie abdominale à fortes doses (20 à 50 mg dissous dans 40 cm³ de sérum physiologique).
- En chirurgie plastique et réparatrice : plasties nasales (DUFOURMENTEL), plasties de la face (MOORE). Pour CARLIER, l'Alphachymotrypsine « réduit la durée de l'œdème post-opératoire qui donne au malade un aspect souvent hideux et toujours ridicule ». Dans la chirurgie de la main.

- En neuro-chirurgie : GAZZANIGA, JACKSON, LAINE...
- En chirurgie orthopédique : pour son action anti-adhérentielle dans les arthrolyses, les arthropathies, les entorses, et en traumatologie en général.

De très nombreuses publications ont été faites par différents auteurs, se rapportant à toutes les applications possibles de l'Alphachymotrypsine en chirurgie. Nous renvoyons le lecteur aux références bibliographiques.

Nous avons traité plus de 100 distorsions de la cheville et du genou systématiquement par infiltration *in loco* d'anesthésique et d'Alphachymotrypsine (25 U.C.Hb). Après manipulation puis contention par bande élastique, collante, on demande quarante-huit heures de repos relatif (marche à plat). La reprise du ski se fait le troisième jour. On décolle la bande au quatrième ou cinquième jour. Après quelque temps de contention élastique, le succès fut à peu près constant.

Plus de 80 fractures : spiroïdes courtes, longues, malléolaires, avec ou sans déplacement, furent aussi traitées par infiltration, réduction et contention plâtrée immédiate :

- jamais l'œdème n'a obligé à ôter le plâtre ;
- jamais nous n'avons eu de troubles neuro-circulatoires dans les dix jours suivant l'accident.

IV. - EN DERMATOLOGIE

Les formes d'utilisation locale d'Alphachymotrypsine sont multiples :

- compresses ;
- infiltrations traçantes ;
- onguent ;
- suspension dans un gel de cellulose.

Les effets recherchés sont :

- L'élimination des nécroses superficielles. Ceci en quarante-huit à soixante-douze heures, sans digestion du tissu de granulation ou de l'épithélium vivant : PRULER, STEIN, DRUM, KALZ.
- La détersion des lésions suppurées et sphacellées.
- La médication adjuvante, dans les formes aiguës de différentes affections, anti-inflammatoire et fibrinolytique, telles :
 - acné kystique ;
 - furonculose ;

- lymphogranulose vénérienne ;
- anthrax ;
- sycosis ;
- périadénite ;
- teignes trichophytiques même.

V. - EN GASTRO-ENTEROLOGIE

Là aussi, l'intérêt de l'alphachymotrypsine est multiple :

- Diagnostic précoce du cancer gastrique (histo-chimie et cytologie).
- Action anti-œdémateuse sur les bouches d'anastomose (LICHT-MANN).
- Action sur les gastrites, l'ulcère peptique (MAIRE).
- Action anti-inflammatoire en pathologie ano-rectale (FILIPPI).

VI. - EN OPHTALMOLOGIE

1) Promoteurs

Après l'observation princeps, le 8 avril 1958, d'une luxation spontanée du cristallin survenue le 8 mai 1957, BARRAQUER a créé le terme de « zonulolyse » ; il a porté l'expérimentation clinique sur plus de 300 cas.

BARRAQUER et J. RUTILLAN ont fait la mise au point de l'emploi de l'enzyme au *VII^e Congrès de Thérapeutique*. La révolution fut de provoquer la zonulolyse enzymatique au cours de l'extraction du cristallin chez le grand myope (SARRAUX), dans le traitement de la cataracte traumatique ou congénitale opérée après examen du fond de l'œil, et dans tous les cas où il y a une grande résistance zonulaire.

2) Indications

- Les œdèmes post-infectieux, post-opératoires : BESSIÈRE et TROUTNANN.
- Les épanchements hémorragiques du vitré : CAMPAGNA et PERDRIEL.

- La sténose des canaux lacrymaux : CHAMARIS. Le cathétérisme à la sonde de Bowmann permet l'instillation d'une solution à 1/200^e, deux ou trois fois par semaine.
- Les hématomes palpébro-conjonctivaux.
- Les leucomes, ulcères, ulcères dendritiques.
- Les thromboses veineuses récentes.
- Les chorio-rétinites avec exsudation sous-rétinienne ou hyperhydratation du vitré (LIJO, PAVIA).
- Les rétinites centrales : rétinopathie, diabétique proliférante, rétinite solaire, traumatisme maculaire, maladie de Coats, myopie avec hémorragie dans la macula.
- Hémorragie rétinienne par athéromatose sans hypertension artérielle.
- Elimination des tissus nécrotiques (MONNINGER).
- Contusion traumatique des parties molles péri-oculaires.
- Vitrées pathologiques (MERCIER et JÉZÉGABEL).
- Les ulcères serpiginieux de la cornée en injections sous-conjonctivales de 0,25 cm³ d'une solution à 1/10.000^e.

VII. - EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Les promoteurs furent GUTIERREZ et ROBBES pour les différentes affections purulentes de l'oreille.

Ils associent l'Alphachymotrypsine aux antibiotiques.

1) Affections purulentes de l'oreille et des voies supérieures

- D'abord les abcès ganglionnaires et cérébraux otogènes.
- Atticite avec cholestéatome.
- Les otites moyennes suppurées à répétition.
- Les otorrhées des radicalisés.
- Enfin les thromboses des sinus latéraux où les résultats sont meilleurs qu'avec les anticoagulants.
- Les otites et sinusites maxillaires ou ethmoïdales (FENISATR).
- Les sinusites invétérées (DEREMATEN).
- Les laryngites sèches (PERELLO).

2) En otologie - audiochirurgie

- D'un point de vue pré-opératoire, l'Alphachymotrypsine permet le nettoyage des foyers infectieux.
- En post-opératoire, elle élimine les coagulations et les exsudats, elle évite la dégénérescence de l'organe de Corti.
- Antoli CANDELA, dans les tympanoplasties, évite les récives ankylosantes, les stapédioclasies.
- Pour AUBRY, CAUSSE et PAILLIER, on a des résultats fonctionnels immédiats meilleurs.
On utilise une solution à 1/2.000^e dès l'abord de la caisse après décollement du bourrelet de Gerlach.

3) En cophochirurgie

L'enzyme « facilite et améliore un temps opératoire souvent difficile et délicat », sans amélioration sensible du résultat éloigné, car on ne peut empêcher la reproduction du mucopérioste dans la caisse (J. BOUCHE). Cependant, elle diminue le micro-traumatisme opératoire et les séquelles des saignements. Les oto-rhino-laryngologistes insistent sur l'hydrolyse des formations fibrineuses.

4) En cancérologie

Lors d'une intervention sur cancer laryngé, la réduction de l'œdème post-opératoire et le nettoyage des plaies sont appréciables.

VIII. - EN RHUMATOLOGIE

L'Alphachymotrypsine a intéressé les rhumatologues en premier : travaux de BARCELO et Sans SOLA dans la périarthrite scapulo-humérale (1956).

Indications

- BIERRING l'utilise dans les maladies de LOBSTEIN, PORAK et DURANTE.

- Pour la maladie de Dupuytren, la propriété antisccléreuse de l'Alphachymotrypsine est intéressante sur les dépôts fibrineux des tendons.
- La maladie de La Peyronie : 3 cas traités par SCARBONCHI.
- La périarthrite scapulo-humérale : ce processus inflammatoire sur fond dégénératif a intéressé beaucoup d'auteurs.
BARCELO publie 197 cas de périarthrites : 32 aiguës avec 46,9 % de succès pour 110 subaiguës et 55 chroniques (33 % de succès).

Les formes subaiguës sont traitées par des infiltrations dans la bourse sous-acromiale, de 5 mg dans 10 ml de sérum physiologique. Ces injections sont effectuées tous les deux jours au début. Les premières sont douloureuses. L'action sur les processus chroniques est plus grande qu'avec l'hydrocortisone. On y adjoint la gymnastique de récupération.

On obtient une thérapeutique active quelle que soit l'étiologie de l'affection :

- Spondylarthrose cervicale.
- Bourse sub-achromiale.
- Calcification péri-articulaire.
- Luxation de l'épaule.
- Hémiplégie.
- Fracture cervicale.
- Traumatisme de l'épileptique.
- On peut aussi l'utiliser :
 - dans les arthropathies post-infectieuses scapulo-humérales par ostéomyélite staphylococcique ;
 - dans la périarthrite de la hanche (DAELIMASES) ;
 - dans les talalgies (URIARTE) ;
 - dans les épicondylites ;
 - dans la maladie de Pèlerin-Stieda (CABOT).

IX. - EN PNEUMOPHTYSIOLOGIE

En pathologie respiratoire, le fait de fluidifier les sécrétions, d'éviter les processus scléreux ultérieurs à des épanchements, nous intéresse en premier lieu.

On utilise l'enzyme en aérosol, en instillation endo-bronchique, *per os* ou par voie parentérale, en association aux balsamiques ou aux antibiotiques.

Indications

- Lors des toux tenaces, des expectorations abondantes, on obtient 95 % de bons résultats par aérosols (Mangione FRANCO).
- Dans le processus atélectasique de la tuberculose ganglio-pulmonaire de l'enfance avec fistulisation ganglio-bronchique, compression adénopathique.
- En théorie, elle agit en association avec les antibiotiques sur les obstructions par des sécrétions ou des matières caséeuses.
- Sur l'œdème et la phlogose de la muqueuse.

On constate une action nette et rapide sur la bronchite diffuse, une action favorable sur l'atélectasie et, en aérosols, une action prompte et intense sur l'atélectasie et son cortège symptomatique : toux, fièvre (MORINI, BICCARDO).

- On l'utilise aussi dans les séquelles des plaies pleuro-pulmonaires, en thérapeutique post-opératoire, au cours des pleurésies séro-fibrineuses ou purulentes, en traitement prophylactique des symphyse.
- La fluidification des sécrétions bronchiques par effet mucolytique de l'enzyme est utilisée dans les bronchites chroniques.

A. BIRON publie l'emploi de l'alphachymotrypsine dans une forme purement respiratoire de la mucoviscoïdiose ; il utilise en aérosol une solution à 1/1.000°.

- Broncho-pneumopathies et affections des voies aériennes supérieures (BARBI), les suppurations endo-bronchiques (COSTA, GALEONE, GRASSI, LERET...).
- Tuberculose respiratoire (BEZZI, CALONE, FARINI, LUCCHESI, MORINI, RAPOPORT...).
- Asthme (DRAZ, LAGESES, PARSONS, TAUB...).
- Séquelles des plaies pleuro-pulmonaires (BOURDET).
- Forme respiratoire pure de la maladie fibrokystique du pancréas (BIRON).
- Hémothorax (SHERRY).

X. - EN UROLOGIE

- L'alphachymotrypsine a été employée dans les calculoses, les cancers vésicaux, les cystites fibreuses et radiologiques, les papillomatoses, les urétrites abactériennes ou septiques.

- HASCHE, HUNDER et TRUSE, dans les affections vésicales, l'associent aux antibiotiques.
 - MAZOTA pratique l'instillation uréthrale pour le lavage de vessie, pour la préparation à la cystoscopie et le traitement post-opératoire des prostatectomisés.
-

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN PRATIQUE OBSTETRICALE

Si l'on étudie la question de l'application de l'Alphachymotrypsine en gynécologie, la littérature commence à abonder. Les emplois de l'enzyme protéolytique sont intéressants. L'Alphachymotrypsine agit dans les lésions organiques : mastites, annexites, métrites, péritonites pelviennes, etc.

Les lésions organiques obstétricales et gynécologiques ont, tout d'abord, bénéficié de l'Alphachymotrypsine, moins allergisante que les enzymes d'origine bactérienne et d'activité anti-inflammatoire plus intense.

Indications obstétricales

I. - PENDANT LA GROSSESSE

1) Œdèmes de la grossesse

• OBS. N° 17 : *Coq... Suzanne*

Primigeste de vingt-cinq ans chez qui l'on découvre des traces d'albumine au cinquième mois de grossesse avec une tension artérielle à 12-8. Le régime déchloruré et les diurétiques sulfamidés sont sans effet. Elle présente au huitième mois un gros œdème généralisé avec une tension à 15-8 sans éclampsisme ; on adjoint de l'Alphachymotrypsine (10 intra-musculaires de 25 U.C.Hb) au régime de Kemptner.

Avant cette thérapeutique, notre patiente avait pris 8 kg en quinze jours ; pendant quinze jours de traitement 1,5 kg d'accroissement pondéral seulement. Subjectivement, elle se sent beaucoup mieux après, mais il n'y a pas d'amélioration clinique. T.A. 16-9. On institue le repos au lit, et gardénal. L'accouchement fut

normal avec persistance d'albuminurie pendant les six semaines qui suivirent l'accouchement. Après quoi, le bilan rénal fut excellent. Actuellement, elle recommence une nouvelle grossesse sans signe d'atteinte rénale.

2) Avortements par rétroversion utérine

• OBS. N° 60 : *Pay... Gen...*, quarante-deux ans

Puberté à quinze ans. Cycles irréguliers. En 1959, atteinte de tuberculose pulmonaire gauche traitée par pneumothorax pendant dix-huit mois.

— Mariée en 1951, elle accouche normalement après trois ans de stérilité involontaire.

— Elle doit subir une cholécystectomie en 1956.

— Elle nous consulte pour stérilité secondaire le 5 janvier 1958 (dernières règles le 15 décembre 1957), soit au 20^e jour du cycle : l'ovulation ayant eu lieu le 17^e jour.

A l'examen, la vulve et le vagin sont normaux, la sécrétion assez abondante : pH : 4,3 ; mycose ++. Le corps utérin est normal, mais complètement rétroversé et immobilisable (hystérométrie : 7 cm). Le contact de la glaire cervicale tue les spermatozoïdes sans qu'il y ait pénétration.

— On pratique un bilan hormonal le 1^{er} août 1958 qui montre une baisse des 17-cétostéroïdes (8^e jour : 3,3 mg par 24 h ; 19^e jour : 4,2 ; 30^e jour : 4,72). La F.S.H. est diminuée aussi. Les phénolstéroïdes sont subnormaux.

— Le 31 janvier 1959, la mycose a été traitée, le col est propre. Il n'y a pas de glaire (dernières règles le 13 janvier 1959).

— Le 1^{er} février 1959, au dix-huitième jour du cycle, on pratique une insufflation kymographique qui est normale avec pression initiale à 160 mm de Hg, moyenne à la même pression, terminale à 140 mm.

— On pratique, en octobre 1959, trois séances d'insémination artificielle après traitement hormonal, vitaminique et antispasmodique.

— Deux nouvelles séances sont faites les 19 et 20 novembre 1959.

— Le 23 novembre 1959 (dernières règles : le 5 du mois), glaire peu abondante, on n'obtient pas de résultat.

— Le 13 novembre 1960 (dernières règles le 1^{er}), on refait une insémination avec hyaluronidase jointe au sperme, sous buscopan et après une série de 10 injections d'alphachymotrypsine en intra-musculaires à raison de 25 unités par jour. La glaire est à pH 4,3. Il y a mort des spermatozoïdes à son contact.

— On poursuit le traitement enzymatique de cette rétroversion fixée après probablement péritonite tuberculeuse.

— Enfin, la malade commence une grossesse (dernières règles le 22 décembre 1960) qui fut très douloureuse pendant toute sa durée. Le 10 février 1961, notre patiente nous consulte avec une courbe ménothermique de grossesse. Le taux des hormones gonadotropes est compris entre 25 et 50.000 unités internationales.

— Le 7 mars 1961, on constate cliniquement une grossesse avec élévation de volume et bascule de l'utérus à droite et en arrière. La mobilisation est nettement douloureuse et limitée. Il y a une douleur diffuse de tout le petit bassin, ce qui avec les troubles intestinaux persistants nous fait penser à de nombreuses adhérences.

— A l'examen du 27 mars 1961, l'utérus enclavé dans le cul-de-sac de Douglas est très douloureux et immobilisable. On ordonne de faire 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine tous les jours pendant quinze jours. Malheureusement, notre patiente avorte le 13 avril 1961 d'un fœtus vivant et normal de trois mois environ. L'examen anatomo-pathologique des fragments conclut à des membranes et à un placenta normaux pour trois mois de grossesse. Ceci prouve aussi la non toxicité de l'Alphachymotrypsine.

Il s'agissait donc, incontestablement, d'un avortement mécanique.

— Le 10 juin 1961, on note encore une rétroversion utérine importante avec col sous la symphyse pubienne.

— Trois mois plus tard, une nouvelle grossesse commence (dernières règles le 20 septembre 1961), grossesse qui se développe sans histoire et sans douleur jusqu'à l'accouchement en juin 1962, à huit mois et demi environ, d'une fille de 3.650 g.

Cette observation appelle quelques commentaires.

Et, tout d'abord, quelle était la cause de la stérilité secondaire ?

A notre avis, elle était double :

— d'une part, il y avait une incompatibilité entre la glaire cervicale et les spermatozoïdes ;

— d'autre part, les trompes étaient certainement sténosées ou déformées par des adhérences, puisque la courbe d'insufflation montrait un passage à 160 mm de pression.

— Peut-être la rétroversion jouait-elle un rôle également, mais nous n'en sommes pas certains.

Toujours est-il qu'il a suffi de faire dix fois 25 unités d'Alphachymotrypsine par voie générale pour voir débiter le mois suivant une grossesse. S'il s'agit d'une coïncidence, elle est troublante. Pour nous, l'explication est autre : l'action de l'enzyme a été double.

— Elle a certainement agi sur la glaire par ses propriétés mucolytiques, rendant celle-ci plus filante et plus pénétrable, et sur le diamètre des trompes, soit directement, soit indirectement, en les libérant des adhérences.

Autre point, c'est l'explication à donner de l'avortement. Nous l'avons vu, il s'agissait d'un œuf vivant ; donc la cause était obligatoirement mécanique. C'était certainement la rétroversion irréductible. La douleur, à partir du deuxième mois, en serait la preuve si cela était nécessaire.

Comment expliquer, sinon par l'action fibrolytique de l'enzyme ordonné pendant cette grossesse, que la deuxième grossesse ait évolué sans douleur et sans le moindre incident jusqu'au voisinage du terme. La réduction de la rétroversion s'est faite spontanément parce que les adhérences avaient en partie disparu, ou tout au moins étaient devenues plus lâches, laissant l'utérus remonter progressivement dans la cavité abdominale.

II. - DURANT L'ACCOUCHEMENT

Un œdème important du col, manifestation inflammatoire mécanique de compression, pourrait, peut-être, bénéficier *in situ* de l'injection d'une ampoule de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

III. - APRES LA GROSSESSE

1) Épisiotomie et œdèmes périnéaux après épisiotomies

BOINET et MARTY ont une expérimentation de 64 cas de déchirures périnéales réparées par catgut sur le vagin et sur le plan musculaire, et points en 8 aux crins de Florence prenant les plans profonds et la peau ; antibiothérapie associée à l'Alphachymotrypsine à raison de 25 U.C.Hb en injections intra-musculaires quotidiennes.

L'œdème, quand il existe, disparaît très rapidement. L'infiltration tissulaire régresse. « L'Alphachymotrypsine prévient l'apparition de l'œdème même si, par lenteur d'expulsion, par terrain défavorable albuminurique ou diabétique, par importance de la lésion périnéale, on craint un œdème important. »

La douleur spontanée est quantitativement diminuée.

La qualité de la cicatrisation et sa rapidité sont favorablement influencées.

HERBERT, E. SCHMITZ et Robert S. PAULIC, chez 82 primipares et 168 multipares, ont donné *per os* l'Alphachymotrypsine pendant trois jours après épisiotomie médio-latérale gauche réparée au catgut chromé. Leurs conclusions :

— Diminution de l'œdème précoce et absence d'œdème sévère au troisième jour après emploi d'enzyme.

- La présence d'une douleur locale est peu influencée, peut-être, dans les formes légères.
- Le besoin d'analgésiques *per os* est nettement diminué.
- La douleur à la marche le deuxième jour du post-partum est nettement diminuée.
- Peut-être a-t-on besoin de moins souvent cathétériser l'urètre.

Résultat favorable aussi pour G. PULCINI présentant 12 cas d'épisiotomie et 30 de déchirures périnéo-vaginales.

De notre expérimentation, nous donnons notre impression générale par les cas de :

• OBS. N° 31 : *Gea... Hug...*

Primigeste de vingt-sept ans à bassin limite qui, après une épisiotomie importante, présentait un gros œdème le lendemain. Elle a reçu de l'Alphachymotrypsine : 25 U.C.Hb à raison de 2 injections intra-musculaires quotidiennes associées à 500.000 U de pénicilline pendant trois jours. Notre patiente, revue un mois et demi après, avait une cicatrisation d'excellente qualité. Une exocervicite, notée à la sortie de maternité, n'avait pas évolué. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 56 : *Mul... Jea...*

Primipare de vingt-trois ans. Deux jours après l'accouchement d'une fille de 3.150 g ayant nécessité une épisiotomie préventive suturée d'un point, présentait une forte douleur à ce niveau. On a obtenu dès la première injection locale et intra-musculaire la récession de la douleur, et l'examen à la sortie était normal. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 72 : *Tou... Mar...*, vingt-cinq ans

A un cycle de vingt-sept jours depuis treize ans. Pas d'autres antécédents. C'est une primipare présentant une aplasie très importante de la vulve. Accouchement normal d'un enfant de 4.050 g. Par crainte d'une déchirure complète et compliquée d'une atteinte du rectum, on fait une épisiotomie bilatérale. Cette plaie a repris magnifiquement bien avec 2 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine par jour pendant quatre jours. Suites normales. Nous avons revu cette patiente après le retour de couches. *La cicatrice périnéo-vulvaire était d'excellente qualité.*

• OBS. N° 63 : *Pet... Hel...*

Cycle de vingt-huit jours. A eu une appendicectomie à vingt-quatre ans et une résection d'une partie de l'ovaire gauche au cours d'une laparotomie avec salpingostomie gauche pour grossesse extra-utérine. Elle a reçu de l'Alphachymo-

trypsine dans les suites de couches pour une épisiotomie importante infectée, avec continence des matières et non des gaz, un sphincter peu tonique.

Ces différents troubles ont régressé immédiatement après le début du traitement (2 intramusculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine par jour associées à de la Didromycine Bipénicilline). Revue trois mois après pour avoir perdu un peu de sang après les règles. On cautérise une légère exocervicite : les troubles précités avaient disparu. *Bon résultat.* Cette femme a d'ailleurs réaccouché le 17 mars 1963 d'un garçon de 3.150 g sans la moindre déchirure, ce qui prouve la qualité de la cicatrice.

2) Déchirures périnéo-vaginales

• OBS. N° 18 : *Cou... Mar...*, trente-neuf ans

A eu ses premières règles à treize ans ; appendicectomie de l'enfance, et cinq grossesses dont trois avortements aux troisième et sixième mois. A subi une hystérectomie totale avec ovariectomie pour gros fibrome en novembre 1960. Depuis l'opération, perd toujours un peu. A eu un implant de Gynœstryl (40 mg).

A l'examen, en juin 1961, plaie vaginale saignante avec un fil de lin qui sort. Le toucher vaginal est douloureux. A trois reprises, à une semaine d'intervalle, on enlève des fils.

Le 8 juillet 1961, il y a du pus franc malodorant, un prurit intense. Après un traitement anti-infectieux et enzymatique (10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb), la malade ne souffre plus. Le vagin est rose et ne saigne plus au contact. Les bourgeons ont disparu. Ce résultat fut confirmé par un nouvel examen le 30 mars 1962, motivé par des troubles de castration avec hépatisme. *Bon résultat.*

3) Thrombus vulvo-vaginaux

• OBS. N° 77 : *Mme Gai...*, vingt et un ans

Primipare, accouche le 22 février 1962 tout à fait normalement d'une fille de 3.800 g.

Le lendemain, elle présente un volumineux thrombus vulvaire qui provoque une douleur vive.

On commence aussitôt l'enzymothérapie à raison de 2 fois 25 U.C.Hb par jour en I.M. Dès la deuxième ampoule, la douleur diminue pour disparaître complètement au deuxième jour de traitement (4 injections) avec disparition de l'œdème.

Le thrombus est pratiquement résorbé au dixième jour, pour la sortie de la patiente. *Bon résultat.*

• OBS. N° 97 : *Ser...*

Secondipare de vingt-huit ans. Accouche normalement, le 6 janvier 1963, à terme, d'une fille de 3.550 g. Quelques heures après, se constitue un très gros thrombus de la paroi latérale droite du vagin, renfermant entre 1/2 et 1 litre de sang, et nécessitant une transfusion de sang dans les suites de couches. La douleur est très intense et la vulve très œdématisée. Dès la première injection de 50 unités d'Alphachymotrypsine, la douleur disparaît très rapidement. Cette thérapeutique est continuée pendant trois jours aux mêmes doses répétées matin et soir et associées à 0,50-500.000 de Didromycine-Bipénicilline, puis à 25 unités, 2 fois par jour pendant une semaine.

A la sortie, au onzième jour, le thrombus a totalement disparu et le toucher vaginal, indolore, montre une paroi vaginale souple.

4) Lymphangites et engorgements mammaires du post-partum

BOINET et MARTY signalent 10 cas où lors d'une poussée brutale précoce de la température, des signes généraux et locaux ; ils eurent à employer pendant cinq jours en moyenne l'association intra-musculaire d'un antibiotique et d'Alphachymotrypsine pour obtenir une disparition de l'œdème et de la douleur.

ERMIGLIA, par l'association d'enzymes protéolytiques, en moyenne dans le même temps et aux mêmes doses, a eu un résultat à peu près constant, que ce soit une simple lymphangite (6 cas), ou une mastite parenchymateuse aiguë (17 cas), ou un abcès déjà incisé à évolution torpide (5 cas).

• OBS. N° 9 : *Bou... Dan...*, vingt-trois ans

Comme antécédent, n'avait eu qu'une appendicectomie dix ans auparavant. Vingt jours après un premier accouchement normal, présentait une légère exocervicite et une grosse mastite du sein droit devenu rouge et d'un volume double de celui du gauche. Après dix jours de traitement par l'association Sanclomycine-Alphachymotrypsine, la malade était totalement guérie. *Bon résultat.*

• OBS. N° 68 : *Rob... Car...*, trente-deux ans

Réglée à douze ans et demi ; depuis, menstrues irrégulières, abondantes et indolores. Première grossesse avec avortement et curetage. Suites normales. Deuxième curetage cinq ans après. Puis deux grossesses normales. Un mois après le dernier accouchement, noyau de mastite du quadrant inféro-externe droit de la taille d'une noix verte, dur et sensible. On institue 5 injections I.M. de Sanclomycine et Alphachymotrypsine (25 U.C.Hb), ultra-levure et antiphlogistine *in situ*. Cinq jours après, grosse diminution, n'a plus mal. *Bon résultat.*

Par contre, l'Alphachymotrypsine ne semble pas agir dans les mastodynies hyper-hormonales sans lésion infectieuse, comme le prouve l'observation suivante.

• OBS. N° 76 :

Il s'agit d'une femme de cinquante-trois ans castrée et hystérectomisée depuis plusieurs années. L'importance des troubles de la castration nous a amené à implanter 2 pellets de Gynœstyl (40 mg). Dix jours après, a commencé à se manifester une mastodynie qui prit rapidement de l'importance. Nous avons tenté l'emploi de l'enzymothérapie dans ce trouble de surdosage hormonal, mais après 10 injections I.M. quotidiennes de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, nous n'avons pu constater la moindre amélioration. *Echec.*

IV. - CHEZ L'ENFANT

1) Hématome palpébral d'un enfant

• OBS. N° 37 :

J'ai... dont l'œil droit était complètement fermé, par un hématome palpébral sans lésion oculaire sous-jacente, après forceps difficile en O.I.G.T. à la partie moyenne de l'excavation pour souffrance fœtale chez une primipare de trente-sept ans (prise légèrement asymétrique). Il reçut 25 U.C.Hb par jour en injection intra-musculaire pendant quatre jours avec pommade Alphachymotrypsine-héparine locale ; la paupière redevint alors normale et s'ouvrit aussi bien que la gauche. Une telle lésion nécessite ordinairement une dizaine de jours avant la « *restitutio ad integrum* ».

Cet enfant a maintenant quatorze mois. Il n'a pas la moindre cicatrice palpébrale, ni de troubles oculaires.

2) Céphalhématome

L'action anti-inflammatoire intense, protéolytique, anti-œdémateuse, intervient favorablement dans le temps de l'évolution d'un céphalhématome si l'on emploie de l'Alphachymotrypsine en applications locales.

3) Prévention des troubles ischémiques par œdème lors des traumatismes obstétricaux

On obtiendrait, par l'emploi de cette enzyme, une récession de la paralysie du sterno-cléido-mastoïdien, si toutefois l'hématome intra-musculaire en est la cause, comme le pense CORETTE.

* *

Pour terminer cette étude de l'emploi de l'Alphachymotrypsine en obstétrique, nous résumons nos résultats dans le tableau ci-dessous.

<i>Indications</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Succès</i>	<i>Amélioration</i>	<i>Echec</i>
Cedème gravidique .	1		1	
Avortement par rétro- version	1	1		
Déchirures périnéales .	5	5		
Thrombus	2	2		
Mammites	3	2		1
Nouveau-né	1	1		
<i>Total :</i>	13	11	1	1

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN PRATIQUE GYNECOLOGIQUE

I. - PROCESSUS INFECTIEUX AIGUS ET CHRONIQUES

Il est remarquable de constater que, selon la lésion, tel ou tel effet de l'Alphachymotrypsine soit mis en vedette.

1) Effet mucolytique

Expérimentalement établie par BENDITT et FRENCH, cette action directe sur le processus catarrhal présent dans les cervicites et les métrites fut utilisée par F. DESTRO et M. GREGORIO.

A) CERVICITES, METRITES AIGUES

- OBS. N° 12 : *Cer... Jea...*, quarante-deux ans

A été réglée à treize ans. Depuis, menstrues normales, indolores, cycles de vingt et un jours. En 1949, ablation d'un goitre. Deux ans après, d'un polype du vagin. Deux grossesses en 1951 et 1952.

Après avoir reçu une série de Didromycine-Bipénicilline et Gynécovacydun pour leucorrhées avec exocervicite et annexite douloureuse, les algies pelviennes qui avaient motivé la première consultation avaient disparu. Au dixième jour du cycle, l'utérus est un peu sensible, les annexes sensibles mais normales, œufs de Naboth sur le col. Après électrocoagulation de ces derniers, série de 10 injections I.M. d'Alphachymotrypsine à 25 U.C.Hb après laquelle toute symptomatologie disparaît. Succès.

- OBS. N° 16 : *Coc... Pie...*, quarante-cinq ans

Réglée à seize ans. A fait à trente ans une tuberculose pulmonaire gauche avec rechute neuf ans après. Entre ces épisodes, a eu trois enfants en 1937, 1939 et 1943. Depuis le troisième, il y a dix-sept ans, se plaint de leucorrhées

abondantes, non irritantes, sans dyspareunie et de douleurs pelviennes, le tout datant de six mois environ et ayant résisté à des désinfectants locaux et à des antibiotiques variés.

L'examen, le 13 novembre 1961, montre un utérus petit, en bonne position, un peu sensible ; les culs-de-sac sont sensibles et les annexes normales. Le col est rouge, les pertes sales. On pratique une série de 10 injections de l'association antibiotiques-Alphachymotrypsine. Un mois plus tard, le 29 décembre 1961, tout est terminé. La malade n'a plus de pertes et ne souffre plus. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 28 : *Est... Fra...*, trente-quatre ans

Première grossesse en 1952 terminée par application de forceps pour dyscynésie ; deuxième accouchement le 5 avril 1955, normal.

Le 21 août 1960 (dernières règles le 13 janvier 1960), douleurs abdominales diffuses, glaire cervicale sale. À l'examen, l'utérus est douloureux, les annexes normales, le col exulcéré. On prescrit une petite antibiothérapie avant de faire une électro-coagulation.

Le 28 février 1961, l'infection est jugulée, mais les douleurs persistent. On institue une cure de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 21 mars 1961, les piqûres, à chaque fois douloureuses, sont maintenant terminées depuis une semaine.

Madame Est... a noté une amélioration deux jours seulement avant sa consultation. *Amélioration.*

• OBS. N° 27 : *Duc... Ode...*, vingt-neuf ans

Cycle régulier, règles peu abondantes et douloureuses. Après une grossesse en 1959 suivie d'infection et une appendicectomie en 1951, nous consulte en mars 1961 pour leucorrhées et douleurs d'intensité croissante.

À l'examen, on note une importante exocervicite traitée par antibiothérapie et enzymothérapie suivies d'électro-coagulation.

Le traitement guérit les leucorrhées, mais aucune action sur les douleurs. *Echec.*

• OBS. N° 66 : *Pri... Mar...*, trente-sept ans

Après deux grossesses en 1945 et 1951, une appendicectomie en 1945, présente depuis un an des douleurs pelviennes avec leucorrhées et une dyspareunie profonde.

À l'examen du 27 octobre 1960, on note la présence d'une exocervicite et d'une endométrite. On traite l'exocervicite par antibiotiques et électro-coagulation.

Le 19 avril 1961, continue à avoir mal au ventre ; les culs-de-sac sont douloureux, la dyspareunie persistante.

On fait 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine qui apporte la guérison.

Le 19 avril, reprise des douleurs. On reprend l'enzymothérapie qui apporte une nouvelle guérison. *Succès renouvelé.*

• OBS. N° 45 : *Leb... Ber...*, trente-six ans

Après trois grossesses en 1948, 1950 et 1953, ovariectomie gauche pour kyste séreux.

Depuis, présente des douleurs abdominales, une légère dyspareunie mais pas de leucorrhées.

A l'examen, le 6 septembre 1960, on note un gros utérus un peu mou et sensible, une exocervicite importante et saignante.

On pratique une électro-coagulation après désinfection générale par antibiotiques.

Le 27 octobre 1960, réapparition de la douleur.

Le 23 décembre 1960, après injections intra-musculaires de 10 fois 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, notre patiente n'a plus mal. *Succès.*

• OBS. N° 84 : *Pre... Fea...*, trente et un ans

Elle nous est adressée pour douleurs pelviennes et leucorrhées apparues à la suite d'un accouchement normal.

Ces symptômes nous paraissent dus à une très importante exocervicite que nous électro-coagulons en avril 1962, après désinfection par antibiotiques donnés par voie générale.

Malgré la guérison de cette infection cervicale, la malade se plaint encore de douleurs en septembre dernier. Celles-ci ne sont pas améliorées après une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. *Echec.*

• OBS. N° 20 : *Deh... Eli...*, vingt-huit ans

Nous consulte pour lombalgies par « fausse-cystite » depuis deux ans avec pollakiurie et leucorrhées importantes. Depuis l'accouchement de septembre 1960, les douleurs s'exacerbent.

Au spéculum, on note une exocervicite. Antibiothérapie et électro-coagulation, le 9 mai 1962, jugulent l'infection ; mais les troubles persistent même après une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. *Echec.*

• OBS. N° 42 : *Lac... Ann...*, trente-deux ans

A accouché de son premier enfant le 1^{er} avril 1960.

Elle nous consulte le 6 novembre 1961, pour douleurs lancinantes après une exocervicite guérie.

Après une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, on note une très nette amélioration. *Amélioration.*

B) ANNEXITES CATARRHALES

Dans les annexites catarrhales, U. CUILLA, A. MASSANO, G. MUSSO, G. BARTOLOMEI, C. URASHI et C. SAVI recommandent l'association antibiotique-Alphachymotrypsine aux méthodes de choc, dans les formes inflammatoires spécifiques.

Au VII^e Congrès International de Thérapeutique GARES présentait 56 cas d'inflammations (surtout des annexites) où le résultat de l'association thérapeutique Alphachymotrypsine et antibiotiques et propidon se caractérise :

- par un pourcentage élevé de guérisons ;
- par une plus grande rapidité d'action (guérison : sept à dix jours) ;
- par une excellente tolérance générale (une seule réaction urticarienne).

Signalons la belle observation de L. SCHEBAT : un phlegmon diffus du ligament large non modifié par le propidon et la corticothérapie, qui fond en quelques jours sous Alphachymotrypsine.

Dans sa thèse, J.P. CHILIO rapporte 28 cas d'inflammations aiguës ; il obtint 14 bons résultats avec l'association Alphachymotrypsine + propidon + antibiotiques. Il constate l'effet constant d'une thérapeutique médicale complète menée durant sept à dix jours. Aucune réaction secondaire subjective ou allergique ne fut observée. Le résultat est d'autant plus remarquable que tout traitement autre qu'enzymatique demande dix à quinze jours environ.

Tel n'est pas, par exemple, l'effet de l'association cortisonique, de maniement plus délicat, et douée de contre-indications précises : on n'a pas à craindre l'évolution d'un ulcère peptique, la survenue d'une crise hypertensive ou des altérations psycho-pathologiques.

CHILIO recommande l'association Alphachymotrypsine (une ampoule intra-musculaire par vingt-quatre heures) jusqu'à la rémission, avec 4 à 6 injections de propidon associées ou non aux antibiotiques à large spectre.

• OBS. N° 23 : *Dhu... Chr...*, vingt-huit ans

Nous consulte pour leucorrhées liquides, peu irritantes et dyspareunie totale. Elle présente une salpingite bilatérale sans pyosalpinx et un kyste de l'ovaire droit. L'enzymothérapie associée aux antibiotiques ne donne pas de résultat. On doit opérer. *Echec*.

• OBS. N° 61 : *Per... Mic...*, trente-trois ans

Les règles, venues à treize ans, abondantes et peu douloureuses avec signes sympathiques, sont devenues depuis le mariage moins abondantes et douloureuses. Une grossesse normale en 1952. Depuis, lombalgies et douleurs à droite. Leucorrhées irritantes, dyspareunie.

Deuxième accouchement en avril 1957.

Quatre ans après, en mars 1961, nous consulte pour douleurs à droite avec petite masse douloureuse de la taille d'une petite cerise. A la cœlioscopie, le 14 avril 1962, l'utérus est en rétroversion complète, reposant dans un puits profond ; le cul-de-sac de Douglas est tapissé de deux petits noyaux d'endométriose. La trompe et l'ovaire gauche sont normaux ; la trompe droite est dilatée, très rouge. L'ovaire droit est normal.

Le 15 avril 1962, essai d'Alphachymotrypsine et antibiotiques associés (2 intra-musculaires par jour). Devant la persistance des douleurs dues à la rétroversion, le 24 avril 1962, on fait une laparotomie sous-ombilicale, avec électro-coagulation des noyaux endométriotiques. Il est impossible de faire un cloisonnement du cul-de-sac de Douglas, car le rectum repasse derrière le vagin. Plicature des ligaments ronds. Ablation de la trompe droite qui est beaucoup plus normale d'aspect que lors de l'endoscopie.

Deux mois après, pendant lesquels deux séries de 10 intra-musculaires d'Alphachymotrypsine 20 U.C.Hb ont été faites, l'utérus est resté en bonne position. Masse sensible à droite. Le lavement baryté objective un cæcum non mobile, douloureux à la palpation. Tumeur qui n'est pas d'origine intestinale. A réopérer. Il s'agissait d'un kyste séreux de l'ovaire droit à évolution aiguë de la taille d'un pamplemousse. *Amélioration.*

• OBS. N° 85 : *Mme Pon... Mic...*, vingt-neuf ans

Nous consulte en septembre pour des douleurs pelviennes entraînant une dyspareunie.

L'examen montre uniquement des annexes droites très sensibles, avec un point appendiculaire légèrement douloureux, et une importante exocervicite.

Association habituelle d'antibiotiques et d'Alphachymotrypsine qui apporte une amélioration subjective assez nette. Les rapports ont pu être repris et l'examen est moins douloureux, mais la guérison n'est pas complète. *Nette amélioration.*

• OBS. N° 64 : *Pig... G...*, trente ans

Appendicectomie en 1957. Première grossesse en 1958 ; curetage pour avortement de un mois et demi en 1960 au cours duquel est faite une perforation utérine accidentelle ; troisième grossesse en 1961 à terme.

Nous consulte en octobre 1961 pour des douleurs pelviennes droites probablement en rapport avec une salpingite traitée antérieurement par un confrère.

L'examen ne montre aucune lésion organique, mais les culs-de-sac sont très sensibles.

Le 28 novembre, après une cure de 10 injections de 25 unités d'Alphachymotrypsine, la malade est totalement soulagée. *Succès.*

• OBS. N° 70 : *Sir... Syl...*, vingt-quatre ans

Premières règles à douze ans. Cycles réguliers de vingt-huit jours. Réglée deux jours peu abondamment mais sans douleurs. Premier accouchement en 1958. Deux ans plus tard, elle présente des douleurs à droite, avec leucorrhées. L'examen montre un utérus normal un peu à gauche, avec une masse latéro-utérine droite sensible et rénitente de la taille d'une mandarine, un peu mobile. On essaie le mélange quotidien extemporané en intra-musculaires de Didromycine-Bipénicilline-Alphachymotrypsine (série de 5 injections).

Six jours après, le 3 décembre 1960, la patiente n'a plus mal. On note la disparition totale de la masse latérale : on perçoit un ovaire normal, un utérus en bonne position, le col et le vagin sont normaux. *Excellent résultat.*

2) Effets protéolytiques

A) VAGINITES

— *A trichomonas* : elles ne semblent pas bénéficier de cette thérapeutique, tout au moins quant au point de vue lésionnel ; l'association enzymatique permettrait peut-être un meilleur « mordençage » du traitement spécifique. La découverte de nouveaux trichomonacides très puissants a d'ailleurs transformé le problème posé par ce parasite, le faisant pratiquement disparaître.

— *Gonococciques* : à leur recrudescence, nous proposons un moyen nouveau pour faciliter la recherche de l'agent. Au lieu de faire une réactivation, on pourrait peut-être mettre « *in situ* » un tampon imbibé d'une solution de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. Prélèvement vingt-quatre heures après.

L'infection gonococcique évoluant d'une façon subaiguë et bien souvent chronique chez la femme, avec agent bactérien caché, l'Alphachymotrypsine permettrait peut-être d'empêcher la fibrose qui est le processus constamment rencontré dans l'évolution de cette infection.

B) ENDOMETRITES

• OBS. N° 55 : *Mic... Uve...*, trente-trois ans

Depuis l'âge de treize ans, règles normales, abondantes, avec caillots, peu douloureuses ; appendicectomie à quatorze ans. Deux grossesses normales en 1952 et 1956.

Consulte pour douleurs post-menstruelles, sans leucorrhées.

A l'examen du 14 avril 1960, l'utérus est antéfléchi, mobile, sensible, avec impression de fibrome du col ; la glaire est un peu sale ; les annexes normales. L'antibiothérapie ne donne pas de résultat.

Le 9 janvier 1961, elle a toujours mal et perd des caillots. On refait un examen identique et une série d'injections de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 9 février, on ne note aucune amélioration. *Résultat nul.*

• OBS. N° 74 : *Vov... Mic...*, vingt-cinq ans

Une grossesse en 1958, un avortement à la sixième semaine en février 1960, un second avortement de deux mois et demi spontané en septembre 1960 ; depuis, elle présente des leucorrhées et une dyspareunie droite.

Après antibiothérapie associée à 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, le 23 décembre 1961, l'utérus est de taille normale, mobile, indolore, en bonne position. Les rapports sont normaux. *Succès.*

• OBS. N° 24 : *Dir... Cle...*, vingt-huit ans

Présente une dyspareunie légère avec douleurs pelviennes.

L'endométrite est traitée par association Didro-Bipénicilline.

Deux mois après, le 23 septembre 1961, les douleurs persistent. L'examen est négatif.

Une série d'Alphachymotrypsine amène, le 16 novembre 1961, une cessation complète des douleurs. Les rapports sont normaux. *Succès.*

• OBS. N° 22 : *Dex... Mad...*, vingt-huit ans

Nous consulte le 4 janvier 1962 pour leucorrhées avec légère dyspareunie profonde après curetage fébrile au troisième mois de grossesse.

A l'examen, on note un gros utérus ramolli douloureux, un peu mobile. Les annexes gauches sont douloureuses.

On prescrit un traitement par association d'antibiotiques et de 5 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 25 janvier 1962, elle n'a plus mal. *Bon résultat.*

• OBS. N° 5 : *Bat... Zit...*, trente-deux ans

Réglée normalement depuis quinze ans : règles abondantes, sans caillots, peu douloureuses. Après deux grossesses normales en 1950 et 1958, subit, en 1960, une électro-coagulation pour exocervicite. Elle nous consulte, le 8 janvier 1962, pour dyspareunie profonde depuis 1960 et leucorrhées. A l'examen, au dix-huitième jour du cycle, on note un utérus gros et sensible ; les deux ovaires sont nettement perçus et douloureux. On pratique un traitement antibiotique et une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 3 février 1962, au vingt-deuxième jour du cycle, notre patiente a beaucoup moins mal ; les rapports sont normaux ; les leucorrhées sont disparues. *Résultat excellent.*

• OBS. N° 88 : *Jaqu... Ali...*, trente-quatre ans — 3 enfants

En 1961, nous consulte le 16 janvier 1963 pour leucorrhées abondantes, sans dyspareunie, avec douleurs abdominales diffuses.

On institue, en association, l'antibiothérapie et 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine qui amènent la cessation des troubles algiques provoqués par une endométrite. *Succès.*

• OBS. N° 13 : *Cha... Ber...*, vingt-huit ans

Réglée depuis treize ans ; cycles de vingt-huit à trente-trois jours, durant huit jours, règles abondantes avec des caillots ; peu douloureuses.

En 1957, ablation d'un kyste du sein gauche.

Cette patiente nous consulte le 21 juillet 1960 pour douleurs pelviennes, dyspareunie profonde et leucorrhées non irritantes.

L'examen, au neuvième jour du cycle, montre un petit utérus mobile, antéfléchi, douloureux. Le cul-de-sac et les annexes sont normaux, mais douloureux. La glaire est sale.

On traite par association d'antibiotiques et de 5 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Revue en décembre, on constate la guérison et un début de grossesse. *Succès.*

• OBS. N° 27 : *Duc... Ode...*, vingt-neuf ans

Après une appendicectomie en 1951 et un accouchement en 1959 suivi d'infection, nous consulte le 17 juillet 1961 : présente des leucorrhées et des douleurs pelviennes d'intensité croissante.

Cinq injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine furent actives et amènent la cessation des douleurs. *Succès.*

• OBS. N° 15 : *Cle... Eva...*, trente-trois ans

Premières règles à quatorze ans ; réglée régulièrement chaque mois ; menstrues abondantes, sans caillots, peu douloureuses. Quatre grossesses normales. Soignée depuis dix ans pour métrite avec leucorrhées assez abondantes, mais peu irritantes.

A l'examen, le 4 mars 1961, peu avant les règles, la malade présente un utérus douloureux en bonne position, des culs-de-sac douloureux, une exocervicite marquée. Le traitement habituel par antibiotiques donne un résultat incomplet. L'adjonction d'une série d'Alphachymotrypsine amène la récession durable. *Succès.*

• OBS. N° 83 : *Mme Rau...*, âgée de vingt-quatre ans

Vient nous voir en septembre 1962 pour des douleurs pelviennes et lombaires avec subfébrilité aux environs de 37°5-38°. Elle a eu en 1958 une césarienne pour gros siège, un curetage en 1959 pour avortement spontané au deuxième mois, un accouchement normal en 1961 et un accouchement gémellaire en février 1962 à six mois.

A l'examen, on note un gros utérus rétroposé et rétrofléchi, très mou et douloureux. Les annexes sont normales, mais les culs-de-sac sont douloureux également. Le col est le siège d'une importante exocervicite.

La malade est revue dix jours plus tard après avoir reçu 5 injections I.M. d'Alphachymotrypsine et 5 Didromycine-Bipénicilline. Très nette amélioration objective et subjective. On fait une électrocoagulation qui apporte la guérison complète. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 80 : *Mme Gou...*, trente-trois ans

Nous consulte en juin 1962 pour des douleurs pelviennes. Elle n'a aucun antécédent chirurgical. Trois grossesses terminées toutes par application de forceps en 1954, 1955 et 1957 avec des suites normales.

L'examen clinique montre un gros utérus douloureux, peu mobile, des annexes normales mais sensibles, et un col d'où s'écoule une glaire purulente.

On prescrit une cure de dix jours de Didromycine-Bipénicilline et d'Alphachymotrypsine.

Revue deux semaines plus tard, on constate une guérison complète tant subjective qu'objective. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 86 : *Mme Nor... Fra...*, dix-neuf ans

Vient nous consulter pour des douleurs pelviennes accompagnées de leucorrhées, le tout consécutif à un avortement de deux mois et demi en juin 1961 qui n'a pas été cureté.

Le 11 septembre 1962, on constate la présence d'un utérus antéfléchi, sensible, des annexes normales, un vagin et un col très rouge, avec de nombreux polynucléaires à l'examen microscopique des sécrétions vaginales.

Revue le mois suivant, après antibiothérapie et enzymothérapie comme de coutume, la malade nous dit ne pas être améliorée, alors que l'examen clinique est en faveur d'une très nette amélioration. *Résultat critiquable.*

• OBS. N° 54 : *Mev... Mar...*, cinquante-trois ans

Réglée à quatorze ans. Elle a eu dix accouchements normaux. Elle fut opérée en 1949 par voies haute et basse pour prolapsus avec ligature des trompes. La cicatrisation périnéale fut mauvaise. Depuis deux ans, les règles sont normales mais elle a des hémorragies presque quotidiennes avec des douleurs pelviennes après les rapports. Leucorrhées mêlées de sang.

A l'examen, abcès du périnée, utérus gros, mou, très douloureux, plaqué en avant. Annexes non perçues. Col rouge, grosse exo et endocervicite. Antibiotiques.

L'hystérogaphie montre une cavité utérine très grosse, très antéfléchie, et s'opacifiant normalement. On ne note aucune image lacunaire. Les trompes sont opacifiées partiellement. Sur les clichés d'évacuation, on n'obtient aucune image anormale au niveau de l'isthme.

Après curetage biopsique, les fragments étudiés montrent une endométrite hyperplasique dans un utérus myomateux.

Le traitement associant hormones, antibiotiques et Alphachymotrypsine (deux séries de 10 intra-musculaires quotidiennes de 25 U.C.Hb) améliore de beaucoup les signes fonctionnels. Les métrorragies persistant, on est amené à faire une hystérectomie. *Résultat incomplet.*

C'est un cas extrême où l'Alphachymotrypsine a agi directement sur les processus surajoutés, infectieux et inflammatoires. Mais l'action n'est pas assez forte pour venir à bout des remaniements causés par la dysendocrinie.

C) BARTHOLINITE

• OBS. N° 73 : *Tou... Ann...*, trente ans

Vient nous consulter avec un très gros œdème de la lèvre gauche (épaisse, prenant le godet), sans infection décelable nulle part.

Rovamycine *per os* et Alphachymotrypsine en intra-musculaires 25 U.C.Hb et, *in situ*, pommade Alphachymotrypsine-héparine. Deux jours après, examen identique. Au quatrième jour, incision d'une bartolinite abactérienne. *Bon résultat* de la thérapeutique qui a réussi à collecter le pus en quatre jours seulement.

3) Effets fibrinolytiques

A) LES INFECTIONS CHRONIQUES BANALES

De nombreuses fois, l'infection chronique intervient dans le *primum movens* des manifestations subjectives en gynécologie. Nos patientes viennent nous consulter alors. Dans ce cas, l'Alphachymotrypsine agit. Son action porte de même sur le temps d'évolution.

Par l'association enzymatique, F. DESTRO constate une amélioration du temps d'évolution des inflammations pelviennes aiguës et subaiguës de trente à soixante jours habituellement, et des formes chroniques de trente-six à quatre-vingt-douze jours.

Ainsi l'action enzymatique qui réduit vite une symptomatologie évocatrice, évite le passage à la chronicité et les remaniements tissulaires amenant le plus souvent la stérilité.

• OBS. N° 21 : *Dès... Ren...*, trente-deux ans

Présente des douleurs abdominales gauches avec leucorrhées et fièvre depuis huit ans. Règles normales. Petit syndrome pré-menstruel avec mastodynie : nodules dans les deux glandes mammaires. L'hystérogaphie pratiquée avec pénicilline-

streptomycine (quatre jours) et soins locaux, montre un hydrosalpinx bilatéral. Alphachymotrypsine pendant quinze jours. La symptomatologie infectieuse disparaît bien que les douleurs persistent. *Bon résultat.*

• OBS. N° 9 : *Ber... Chr...*, trente-trois ans

Premières règles à douze ans. Depuis lors, cycle de trente-deux jours. Menstrues de cinq jours indolores. A vingt-cinq ans, appendicectomie après infection chronique.

Consulte en février 1961 pour salpingite chronique. Reçoit une série de pénicilline ; à l'examen, le cul-de-sac droit est douloureux. On institue l'enzymothérapie (10 intramusculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine). *Echec relatif.*

B) TUBERCULOSE GENITALE

L'Alphachymotrypsine agirait avant que n'intervienne la sclérose. Elle peut aussi être employée dans un but diagnostique ; enzyme anti-inflammatoire puissante, injectée à quelques jours des règles, elle permettrait peut-être une culture plus facile du bacille de Koch, après avoir levé la barrière constituée par l'organisme, mais sans constituer une porte d'entrée à la dissémination bactérienne, contrairement à la corticothérapie.

* . *

II. - LES SEQUELLES DES INFECTIONS

1) Les adhérences

L'application gynécologique majeure de l'Alphachymotrypsine a découlé de l'emploi par Cusi des injections intra-péritonéales pour éliminer les adhérences.

Ces dernières sont bien souvent le point de départ de manifestations fonctionnelles. Considérons seulement nos statistiques. Ce n'est pas un diagnostic d'atteinte, c'est une réalité. Heureusement, on peut constater et même visualiser ici « l'action lytique » de l'Alphachymotrypsine.

• OBS. N° 71 : *Tai... Mic...*, trente-quatre ans

Réglée depuis l'âge de douze ans et demi. Cycles réguliers, très abondants. Appendicite aiguë avec péritonite à quatorze ans. Ablation d'un kyste de l'ovaire droit à seize ans. Deux accouchements normaux en 1956 et 1958.

Cette malade nous est adressée pour des leucorrhées de moyenne abondance, mais surtout pour des douleurs pelviennes et une dyspareunie importantes.

A l'examen au seizième jour du cycle, le 23 mai 1961, on note un utérus douloureux dans son ensemble, de taille normale, antéfléchi et immobilisable. Le col est normal, bien que cicatriciel, et il en sort une glaire abondante, filante et parfaitement claire.

Dix injections intra-musculaires de 25 unités d'Alphachymotrypsine sont faites et provoquent la disparition presque complète de douleurs spontanées et provoquées. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 44 : *Lau... Jea...*, trente-quatre ans

Cycle de vingt-huit jours depuis l'âge de onze ans. Règles de quatre jours un peu douloureuses. Infection du ligament large à vingt ans. Depuis lors, leucorrhées.

A l'examen, le 17 avril 1961, gros utérus rétrofléchi, immobile, douloureux, paraissant nettement augmenté de volume, annexes normales. Endocervicite. Après traitement banal, les leucorrhées demeurent abondantes, mais la plaie cervicale est propre.

L'examen du 5 mai 1961 (dernières règles le 21 mai 1961) demeure identique avec accroissement de la douleur surtout à gauche. L'endocervicite est terminée.

A la coélicoscopie, le 8 mai 1961, on voit un gros utérus avec de rares noyaux fibreux. Les annexes droites sont un peu congestives. La trompe droite se dirige et se termine dans le cul-de-sac de Douglas. Tout ce cul-de-sac est fermé comme une scène de théâtre par un voile adhérentiel qui cache la portion terminale de la trompe. La face postérieure de l'utérus repose sur un amas d'adhérences.

On place localement de l'Alphachymotrypsine et on institue une série de 10 intra-musculaires de 25 U.C.Hb comme unique thérapeutique. Quinze jours après, le 9 juin 1961 (dernières règles le 17 mai 1961), la patiente souffre beaucoup moins, le toucher vaginal demeure sensible. Une nouvelle série est instituée et amène la cessation complète de la symptomatologie. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 59 : *Pas... Mar...*, vingt-quatre ans

Réglée depuis seize ans irrégulièrement avec alternance de périodes aménorrhéiques et règles abondantes sans caillots et indolores. Mastodynies et nervosisme. Appendicite aiguë en 1944, drainée.

Consulte en juin 1960 pour douleurs pelviennes droites, leucorrhées non irritantes et légère dyspareunie vulvaire. A l'examen, l'utérus est rétroposé, de consistance normale, avec une masse dure latéro-utérine droite un peu sensible ; le reste de l'examen est négatif ; au spéculum, aucun signe complémentaire.

La thérapeutique anti-infectieuse habituelle n'apporte aucune amélioration et aucune modification à l'examen le 16 juillet 1960.

L'hystérogaphie, pratiquée le 19 juillet 1960 au neuvième jour du cycle, montre une cavité utérine et une trompe gauche normales. La trompe droite, fili-

FIGURE 1



FIGURE 2

forme, n'est visible qu'en partie et ne paraît pas perméable ; elle est fortement coudée et pelotonnée à son extrémité (*fig. 1*).

La malade, mariée à un militaire, va rejoindre son mari, et nous ne la revoyons que le 29 novembre 1960, se plaignant toujours de ses douleurs pelviennes et présentant un examen clinique non modifié.

Nous lui faisons alors une série de 10 injections I.M. quotidiennes de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine ; et lorsque nous la revoyons le 8 décembre, elle nous dit qu'après cinq jours de traitement ses douleurs avaient complètement disparu.

Le toucher vaginal nous montre alors que l'utérus est devenu mobile et que le cul-de-sac droit s'est vidé, permettant d'atteindre un cæcum plein et un peu sensible.

Nous refaisons alors une hystéro-salpingographie au douzième jour d'un cycle de trente-trois jours, qui objective cette très importante amélioration. En effet, la trompe droite s'est déroulée totalement, son opacification est devenue satisfaisante et les plis de la muqueuse ampullaire sont facilement visibles (*fig. 2*).

Dans cette annexite plastique, nous avons eu un succès sur le plan objectif : la trompe s'est libérée, son diamètre s'est augmenté, les plis longitudinaux du pavillon sont redevenus visibles et, subjectivement, les douleurs ont disparu par la seule enzymothérapie. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 34 : *Gri... Mar...*, trente-six ans

Réglée régulièrement tous les trente jours depuis l'âge de douze ans. A eu trois grossesses normales en 1955, 1957 et 1958, et une appendicectomie en 1946. Nous consulte en janvier 1962 pour des douleurs abdomino-pelviennes droites.

L'examen gynécologique est peu instructif, et pensant à la possibilité des adhérences entre le cæcum et l'ovaire droit, nous prescrivons une série de 10 fois 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine qui apporte un net soulagement.

Pour accentuer le résultat, nous prescrivons une nouvelle série d'enzyme qui provoque très rapidement l'apparition d'une réaction urticarienne qui cède facilement au traitement cortisonique. *Résultat moyen et intolérance.*

• OBS. N° 30 : *Gay... Pie...*, quarante et un ans

Premières règles à quinze ans. Irrégulières depuis lors, cycle de dix-huit à vingt-cinq jours. Appendicectomie à quinze ans. Accouchement prématuré à sept mois en 1945, avec mort de l'enfant au quinzième jour. Une grossesse extra-utérine droite en 1954 avec annexectomie droite. Le 24 mars 1961, douleur brutale, latérale gauche, liée à une symptomatologie de grossesse ectopique ; les prolans sont à moins de 25 unités. L'utérus est de taille et de consistance normales, dévié à gauche. Le cul-de-sac droit est vide et les annexes gauches douloureuses.

Bien que l'examen ne soit pas en faveur d'une grossesse extra-utérine, on décide de faire une laparoscopie qui montre un utérus rouge, des annexes droites invisibles, la trompe étant sectionnée au niveau de la corne utérine. A gauche, trompe rouge augmentée de volume, surtout à son extrémité distale, mais sans signe d'hématosalpinx. Un voile d'adhérences la relie à l'utérus et à l'ovaire qui est de taille normale, avec un petit kyste hématique gros comme une noisette.

On laisse, *in situ*, le contenu de 2 ampoules d'Alphachymotrypsine et, par voie générale, on prescrit une association enzyme-antibiotique.

Un mois après, la malade n'a pratiquement plus mal. L'utérus est encore légèrement douloureux à la mobilisation. Les annexes gauches sont normales. Deux mois après, on constate la guérison totale. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 36 : *Har... Fra...*, quarante-trois ans

A été réglée à dix ans. Règles abondantes avec quelques caillots. A subi une appendicectomie à l'âge de quinze ans, une cholécystectomie à quarante-deux ans. A eu neuf grossesses.

Consulte pour douleurs pelviennes le 20 mai 1961. Petit utérus anté-fléchi, dur, mobile. Le cul-de-sac et l'hémi-abdomen droits sont douloureux. On institue l'enzymothérapie qui amène une guérison complète. *Excellent résultat.*

• OBS. N° 7 : *Bea... Mon...*, 1934 — vingt-huit ans

Cycles réguliers. Menstrues peu abondantes depuis treize ans. Péritonite appendiculaire à dix ans. Deux grossesses en 1955 et 1957 ; nous consulte en novembre 1960 car son médecin aurait perçu un kyste de l'ovaire droit lors d'un examen motivé par des douleurs pelviennes droites.

L'examen gynécologique ne montre aucune anomalie et nous pensons à un syndrome adhérentiel secondaire à la péritonite appendiculaire. Nous prescrivons alors une série de 10 fois 25 unités d'Alphachymotrypsine qui apporte une sédation totale de la douleur. *Bon résultat.*

• OBS. N° 1 : *Ast... Jac...*, vingt-trois ans

Nous consulte pour algies pelviennes spontanées bilatérales. Réglée à douze ans. En 1957, avortement provoqué, grossesse normale en 1958, avortement en 1959, grossesse en 1960.

En octobre 1961, elle est opérée pour annexite bilatérale avec abcès ovarien droit.

Les règles, jusqu'alors indolores, deviennent douloureuses et motivent notre premier examen le 30 avril 1961, au douzième jour du cycle ; on constate la présence d'un gros utérus rétroposé mobile un peu douloureux ; annexes normales un peu sensibles à gauche.

On pense à des adhérences post-opératoires et on institue une série d'Alphachymotrypsine à 25 U.C.Hb quotidiennes. Après les 10 intramusculaires, le 12 mai, la malade ne souffre plus.

Excellent résultat.

• OBS. N° 49 : *Lem... Sol...*, trente-six ans

Est réglée normalement depuis quatorze ans et demi, sans douleur. Deux grossesses en 1950 et 1954. Après une cystite, douleurs pelviennes persistantes et quelques leucorrhées. Le 25 mars 1961, appendicectomie et ablation d'adhérences aux ovaires.

A l'examen, le 7 octobre 1961, l'utérus est en rétroversion fixée, un peu gros, sensible. Les annexes, le col et le vagin sont normaux.

La thérapeutique quotidienne associant Alphachymotrypsine (25 U.C.Hb) et antibiotiques pendant dix jours amène, à l'examen suivant, un mois exactement après, une nette amélioration subjective. La malade ne souffre pratiquement plus. L'utérus horizontal et rétroposé est encore un peu sensible à la pression et à la mobilisation qui est devenue maintenant possible.

Deux mois après une nouvelle série de 10 ampoules d'Alphachymotrypsine 25 U.C.Hb, tout est rentré dans l'ordre. *Bon résultat.*

• OBS. N° 50 : *Len... Mar...*, dix-huit ans

A des épisodes aménorrhéiques depuis ses premières règles à treize ans, et de violentes douleurs au premier jour de celles-ci. Elle nous consulte car elle présente des leucorrhées abondantes et des douleurs abdominales apparaissant à la marche, depuis une crise d'appendicite aiguë avec péritonite en 1955.

L'examen clinique, le 2 février 1961, par le toucher rectal, est totalement négatif. Une première cure d'Alphachymotrypsine de 10 intra-musculaires de 25 U.C.Hb n'amène qu'une amélioration légère. Le résultat est complété par une seconde série. *Bon résultat.*

• OBS. N° 67 : *Rec... And...*, trente-deux ans

Puberté à douze ans. En 1950, appendicectomie ; en 1954, annexectomie droite et salpingectomie gauche pour tuberculose péritonéale traitée par l'association triple d'antibiotiques spécifiques.

Nous consulte le 5 janvier 1961 pour douleurs pelviennes ; l'utérus est horizontal, douloureux, rétroposé, immobile. Culs-de-sac douloureux. Petit col à orifice sténosé dilatable par sonde filiforme. L'hystérométrie est normale.

Après une série de 10 intra-musculaires d'Alphachymotrypsine 25 U.C.Hb associée aux antibiotiques, les règles deviennent beaucoup moins douloureuses. On a l'impression d'une action sur la cicatrice de l'annexectomie. L'utérus est bien mobile, sans douleur, ni à droite, ni à gauche. Revue trois mois après, puis au sixième mois, notre patiente ne souffrait pratiquement plus. L'utérus est mobile et sa mobilisation non douloureuse. *Bon résultat.*

L'enzymothérapie est donc particulièrement intéressante dans ces cas. Le syndrome adhérentiel traduit un processus tissulaire organisé, donc non sensible aux anti-inflammatoires habituels. C'est une lésion souvent tellement diffuse qu'un traitement général seul est envisageable et bien peu nombreux ceux qui existent. Le traitement chirurgical des adhérences n'est qu'un geste d'urgence, lors de l'apparition de complications aiguës, et qui fera renaître ou augmentera le processus qui l'a occasionné. Tout autre est la prétention de l'enzymothérapie. C'est une thérapeutique définitive et efficace bien souvent.

2) Synéchies utérines

M. CUSI et J.M. URGELL signalent que lors d'une tuberculose annexielle, étaient survenues une obstruction tubaire bilatérale et une synéchie utérine. Après la thérapeutique, il y a eu désobstruction de la trompe droite et disparition de la synéchie.

C'est la première fois que, médicalement, on intervenait efficacement sur une telle lésion.

• OBS. N° 33 : Ger... Gis..., vingt-sept ans

A eu ses premières règles à quatorze ans, irrégulières, indolores, tous les vingt-huit jours, et pendant quatre jours. Pas de maladies graves. En 1959, elle subit une appendicectomie. En 1960, première grossesse dont l'accouchement a nécessité une application de forceps, puis un curetage au dixième jour pour hémorragie due à une rétention placentaire.

Son médecin nous l'adresse, en janvier 1962, pour aménorrhée secondaire depuis cet accouchement. La malade se plaint de bouffées de chaleur et de céphalées qui se reproduisent à intervalles réguliers tous les mois environ. L'allaitement maternel a duré six mois.

Au toucher : utérus anté-fléchi, mobile, de taille normale. Annexes et ovaires non perçus par suite de l'épaisseur de la paroi abdominale.

Au spéculum, vagin normal, col d'où sort une glaire claire assez abondante. Impossibilité de faire pénétrer l'hystéromètre au delà de la cavité cervicale.

Une hystérographie pratiquée quelques jours après objective une synéchie utérine très importante, la cavité étant réduite à un très mince canal. Pas d'opacification des trompes.

Nous prescrivons une série de 25 fois 25 unités d'Alphachymotrypsine en injections intra-musculaires et 10 fois 25 unités en injections intra-utérines.

A l'examen suivant, l'hystéromètre pénètre dans la cavité utérine, mais l'hystérographie ne montre aucune modification de cette cavité. *Echec.*

3) Les obstructions et sténoses tubaires

En 1957, Cusi émit l'idée de l'instillation intra-tubaire d'Alphachymotrypsine. L'expérimentation s'est poursuivie avec un succès encourageant, surtout si l'on considère le peu de moyens dont nous disposions avant l'enzymothérapie. Désobstruer les trompes sclérosées ou sténosées, lyser des dépôts fibrineux ou purulents, est un fait graphiquement vérifiable par l'insufflation tubaire kymographique. Mais le vrai succès n'est obtenu que lorsqu'une femme, venue consulter pour stérilité primaire ou secondaire, arrive à mener une

grossesse à terme. Alors, on peut affirmer que le libre reflux des sécrétions abdominales et tubaires sur une muqueuse ciliée de qualité avec une musculature normale est restauré.

Depuis lors, des résultats équivalents ont été publiés ; nous les résumons dans le tableau suivant.

Selon les statistiques publiées, considérons :

2) Le nombre des cas où fut employée l'Alpha-chymotrypsine				
3) Les désobstructions tubaires obtenues				
4) Les grossesses ultérieurement menées à terme				
5) Les avortements du 1 ^{er} trimestre et les grossesses extra-utérines				
1) Selon les auteurs				
A.J. BRET ; R. LEGROS ..	1	1	1	
J.P. CHAMARIS ; Th.J. SKOURAS	24	18		
J.P. CHILIO	40	12		
M. CUSI ; M.M. URGELL ..	5	5		
GARES	50	15	2	
M. GAUDEFRY	82		12	2 G.E.U.
G. LATORETTA ; M. NAPOLITO	53	23		
M. LOUROS ; D. KASKARELLIS	26			
GUÉGAN	1	1		
PUIY ROIG	100	22	37	6

Les techniques des différents auteurs sont bien diverses : voie locale ou générale, ou les deux simultanées associant ou non antibiotiques, anti-inflammatoires et anesthésiques à l'enzymothérapie.

Le passage du liquide dans le péritoine est souvent (mais pas toujours) subjectivement marqué par une vive douleur de l'hypogastre, à irradiation scapulaire avec lipothymies, syndromes nauséux, parfois vomissements, tachycardie. Le tout régresse en quelques minutes avec l'emploi d'antalgiques banaux.

BERTRAND qui a bien voulu nous confier ses observations, en est arrivé au schéma thérapeutique suivant.

Avant le quinzième jour du cycle :

— Début d'une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

— Injection d'antispasmodiques intra-musculaires (Buscopan, Pallerol).

— Injection très lente en intra-tubaire par demi-tour de l'appareil à hystéro-salpingographie de Palmer, d'un mélange comportant dans du sérum physiologique salé : 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine (soit une ampoule), 500 mg de tifomycine et 5 cm³ de novocaïne.

Par l'intermédiaire de son robinet à trois voies, la seringue est reliée à l'appareil à insufflation de Bonnet, ce qui permet de contrôler manométriquement la pression en la modifiant par courts paliers.

L'action mécanique de désinsertion douce et continue du liquide en surpression modérée dans la trompe est complétée par un contact intime de l'enzyme avec la muqueuse.

Ce contact maintiendra l'action enzymatique longtemps après la fin de l'intubation, ce qui permet de ne renouveler le traitement qu'après cinq à six jours.

Il n'y a jamais eu plus de trois séances.

Avec cette méthode de CUSI URGELL modifiée et en observant les mêmes contre-indications relatives (règles ou métrorragies récentes, infection aiguës) que pour les insufflations ordinaires, nous n'avons observé que des phénomènes banaux réduits par traitement symptomatique. Il n'y a jamais eu d'accidents tels que poussées inflammatoires ou ruptures de la trompe.

A.J. BRET et R. LEGROS ont insisté sur le caractère douloureux de l'insufflation. Nous pensons qu'il y a un parallélisme absolu avec les réactions rencontrées avec toute autre injection intra-tubaire quelle qu'en soit l'indication.

Cependant, n'oublions pas les 4 accidents survenus dans les 40 observations de J.P. CHILIO :

— Pyosalpinx avec infiltration douloureuse du cul-de-sac droit, chez une femme traitée pour une stérilité primaire nécessitant l'association d'antibiothérapie locale et générale et d'Alphachymotrypsine.

— Douglassite survenue six semaines après une injection intra-tubaire d'Alphachymotrypsine ne cédant qu'au propidon et cortancyl par voie générale.

— Une pelvi-péritonite après deux insufflations négatives avec Alphachymotrypsine. Guérie par le même traitement...

— Réaction infectieuse du cul-de-sac gauche avec tumeur douloureuse du volume d'un point, survenue trois semaines après une annexectomie gauche pour pyosalpinx et à droite salpingolyse d'un hydrosalpinx.

DALSACE a signalé également quelques accidents péritonéaux consécutifs à la thérapeutique enzymatique locale.

Dans les obstructions tubaires d'origine tuberculeuse ou non, on est tenté de classer les résultats selon que la grossesse a été obtenue après Alphachymotrypsine ou non. En fait, une grossesse dépend de bien des facteurs ; une désobstruction tubaire ne suffit pas à elle seule, pas plus qu'une muqueuse tubaire de bonne qualité.

R. GARES estime que les 2 grossesses obtenues lors du traitement enzymatique de 50 obstructions tubaires furent d'apparition si immédiate qu'elles ont été le fait d'une fluidification de la glaire cervicale par mucolyse.

Cependant :

• OBS. N° 4 : *Bar... And...*, trente-deux ans

Réglée à treize ans et demi. Cycles réguliers sans antécédents chirurgicaux ni maladie grave. Elle reçut, pour stérilité primaire par obturation presque totale, un mélange d'Alphachymotrypsine et de Dectancyl (nous nous excusons de l'imprécision quant aux doses et dates, le gynécologue traitant ne nous ayant pas adressé son schéma thérapeutique). Après traitement enzymatique, si l'hydrosalpinx droit demeurait, il y avait passage à gauche. A l'examen suivant, on a pu constater une grossesse de deux mois et demi, grossesse qui ne fut marquée au sixième mois que par une cervicite sans vaginite. Accouchement normal à terme.

• OBS. N° 48 : *Mme Lem... Fra...*, vingt-six ans

C'est une ancienne tuberculeuse qui a fait un infiltrat en 1955, suivi d'une miliaire en 1956 au cours de laquelle aurait eu lieu un épisode péritonéal.

Réglée pour la première fois à l'âge de quinze ans, elle a toujours eu des cycles réguliers de vingt-huit jours, même pendant sa maladie.

En juillet 1957, cette femme fait une grossesse extra-utérine gauche rompue qui nécessite une salpingectomie d'urgence.

En mars 1959, nouvelle grossesse ectopique, ampullaire droite pour laquelle l'opérateur peut faire une énucléation de l'œuf, suivie de plastie tubaire.

Nous voyons alors la malade pour la première fois en septembre 1960, qui vient nous demander si elle pourra encore devenir enceinte, et le 10 septembre, au dixième jour du cycle, nous faisons une insufflation kymographique qui montre un passage à droite à 90 cm de pression, mais dont l'enregistrement nous montre qu'il n'y a aucune oscillation.

Nous pensons donc à une trompe rigide et légèrement sténosée (*fig. 3*).

L'hystérogaphie pratiquée le mois suivant ne montre rien de particulier, mais confirme la perméabilité du côté droit.

Les autres examens étant normaux (biopsie d'endomètre, pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale), nous prescrivons 10 injections I.M. quotidiennes d'Alphachymotrypsine.

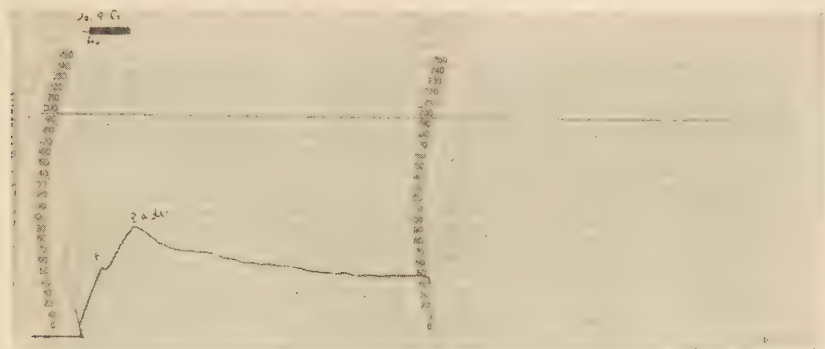


FIGURE 3

Insufflations le 20 décembre, au dixième jour, confirmant la précédente, mais qui donne une courbe avec oscillations normales et régulières avec une pression moyenne aux environs de 90-100 cm (*fig. 4*).

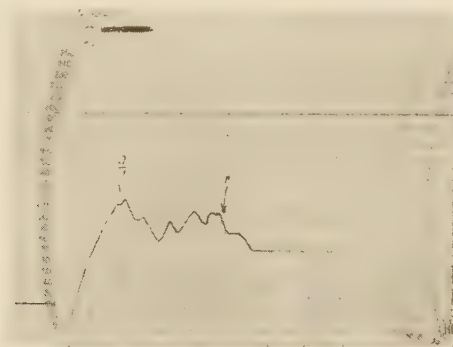


FIGURE 4

Le 6 février, Mme L... revient nous voir. Elle a eu ses dernières règles le 6 janvier et l'examen de la courbe thermique montre qu'il y a eu une ovulation le 20 janvier, donc qu'elle est probablement enceinte. Elle ne présente aucune douleur, ni spontanée, ni provoquée par le toucher.

Nouvel examen le 28 février, donc à cinq semaines de grossesse environ et confirmation de la présence d'une grossesse intra-utérine, avec un taux de prolans supérieur à 25.000 unités-rat.

Cette grossesse continue à évoluer normalement comme le prouve, entre autres, la courbe de température basale (fig. 5) et se termine le 15 octobre par un accouchement normal.

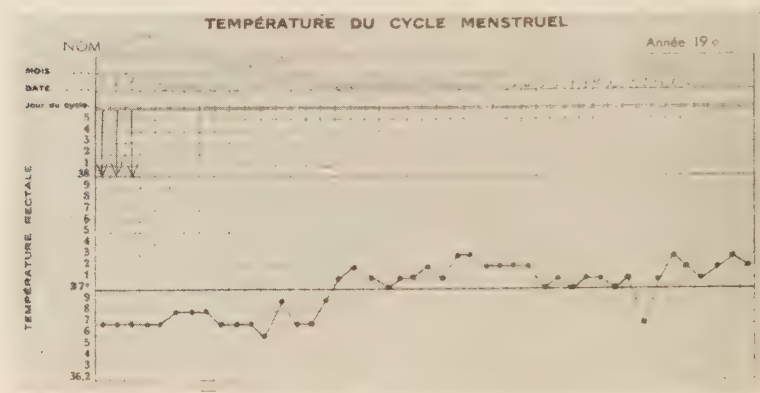


FIGURE 5

Il ne nous est pas possible d'affirmer avec certitude que c'est grâce à l'Alphachymotrypsine que nous avons pu obtenir une grossesse normale. Mais peut-on affirmer le contraire ? Il nous semble que nous avons de multiples raisons de croire à l'action de la thérapeutique :

- les deux grossesses extra-utérines précédentes dues à la tuberculose péritonéale ;
- la différence complète qui existe entre les deux courbes d'insufflation qui, rappelons-le, ont été faites à la même période du cycle ;
- la fécondation qui a suivi presque immédiatement le traitement, alors que le couple désirait une grossesse depuis presque deux ans, et que tout avait été fait dans ce sens depuis cette date.

D'autres cas sont, après espoir, des échecs.

• OBS. N° 53 : *Mme Men... Jac...*, trente-trois ans

A été réglée à l'âge de quinze ans et, depuis cette date, l'est régulièrement tous les vingt-huit jours pendant quatre jours environ. Elle n'a présenté aucun antécédent pathologique intéressant.

Ses antécédents obstétricaux, par contre, sont assez chargés.

En 1947, première grossesse qui se termine au sixième mois par un accouchement normal, malheureusement suivi de la mort de l'enfant, probablement par suite de sa trop grande prématurité. Le placenta a dû être enlevé manuellement à cause d'une hémorragie assez abondante.

En 1949, nouvelle grossesse qui se termine par un avortement spontané à un mois et qui est suivi de curetage.

En 1950, nouvel avortement à un mois, toujours suivi de curetage.

Enfin, en 1956, nouveau curetage pour avortement spontané à six semaines.

A partir de cette date, notre cliente consulte un gynécologue qui fait une hystéro-salpingographie montrant une obturation tubaire bilatérale. Un traitement est alors institué, sur lequel la malade ne peut fournir aucun renseignement, sinon qu'elle a subi quinze séances de diathermie vaginale.

Une nouvelle hystéroggraphie est faite et ne montre aucune amélioration sur l'obturation.



FIGURE 6

Nous voyons alors Mme M... pour la première fois le 26 janvier 1960, et il faut bien dire que l'examen gynécologique ne montre aucune altération, en dehors d'une légère inflammation du col. Les clichés hystéroggraphiques que l'on nous montre visualisent une cavité utérine triangulaire normale et des trompes bouchées au niveau de la corne (*fig. 6*).

Nous prescrivons le traitement suivant : une semaine de Didromycine-Bipénicilline en injections intra-musculaires quotidiennes, suivie de deux semaines de Gynécovacydun en sous-cutanées, avec, pendant cette période, 15 mg de Cortancyl par jour.

Après ces trois semaines, nous faisons alors une injection quotidienne I.M. de 5 unités d'Alphachymotrypsine pendant un mois. Étant donné l'instabilité de la solution aqueuse de ce produit dont nous nous servions donc pendant cinq jours, il va sans dire que nous avons fait une erreur, et que seules les cinq premières unités de chaque flacon pouvaient avoir une activité.

Il faut dire que cette observation fut notre premier essai et que nous avions voulu être prudent à l'extrême.

Une première insufflation est faite le 15 mars 1960, au douzième jour du cycle, et nous profitons de cette insufflation pour injecter localement par la canule 25 unités d'Alphachymotrypsine et une ampoule de 0,50 g de tifomycine. La courbe d'enregistrement ne montre aucun passage, ni avant, ni après injection intra-veineuse d'une ampoule de Buscopan (fig. 7).

Le 9 avril 1960, au dixième jour du cycle, deuxième insufflation avec injection du même mélange que lors de la première, et courbe de passage à 150 mm de pression, se stabilisant ensuite à 90 mm avec un débit de 40 cm³/mn (fig. 8).

La glaire cervicale nous paraissant un peu épaisse, nous prescrivons 10 γ d'Ethinyl-Œstradiol, *per os* et par jour, pendant les douze premiers jours du cycle.

Le 10 octobre, nous revoyons notre patiente qui n'a pas eu ses règles et dont la courbe de température montre une grossesse probable (fig. 9).

Malheureusement, malgré un traitement systématique comprenant 20 γ d'Ethinyl-Œstradiol, 200 mg de vitamine E tous les jours et des injections intra-musculaires de 1.500 unités de gonadotrophines chorioniques tous les trois jours, notre malade expulse le 12 janvier une grossesse morte.

Six mois après cet avortement, le 29 juillet, une nouvelle insufflation montre un passage à 180 mm de pression se stabilisant ensuite à 90 mm, avec un débit de 40 cm³/mn (fig. 10).

Après une aménorrhée de dix-huit jours, on note un utérus mou et légèrement augmenté de volume. Malgré l'institution d'un traitement identique au précédent et après dosages hormonaux montrant une grossesse arrêtée, on refait un curetage le 23 septembre 1961.

Deux mois après, le 10 novembre 1961, notre patiente consulte pour pertes de sang noir. Dernières règles le 15 octobre 1961. Pas d'ovulation d'après la courbe ménothermique. À l'examen, masse postéro-latérale droite de la taille d'une orange, sensible. Pensant à la présence d'un hydrosalpinx, on décide d'intervenir. Le 20 novembre, à la laparotomie, on trouve, à gauche, dans le Douglas, un gros hydrosalpinx, et, à droite, un hydrosalpinx moins important. On est amené à pratiquer une hystérectomie subtotale avec conservation de l'ovaire droit.

Examen du prélèvement des pièces opératoires :

Les trompes utérines présentent chacune, en portion supérieure, un *pyosalpinx* volumineux avec chorion et musculature hypertrophiés. L'aspect de la paroi est

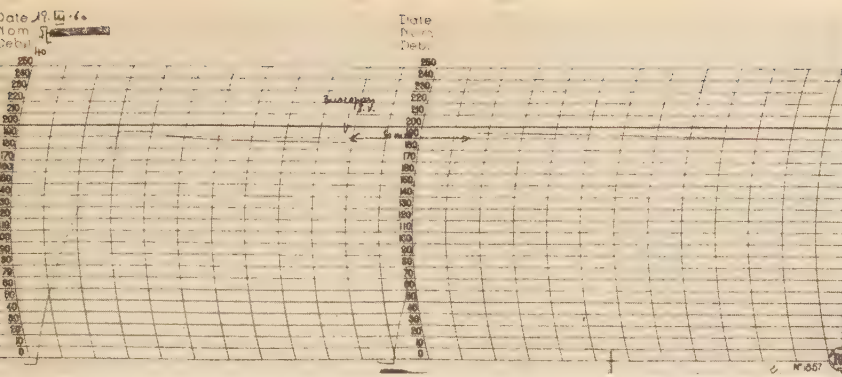


FIGURE 7

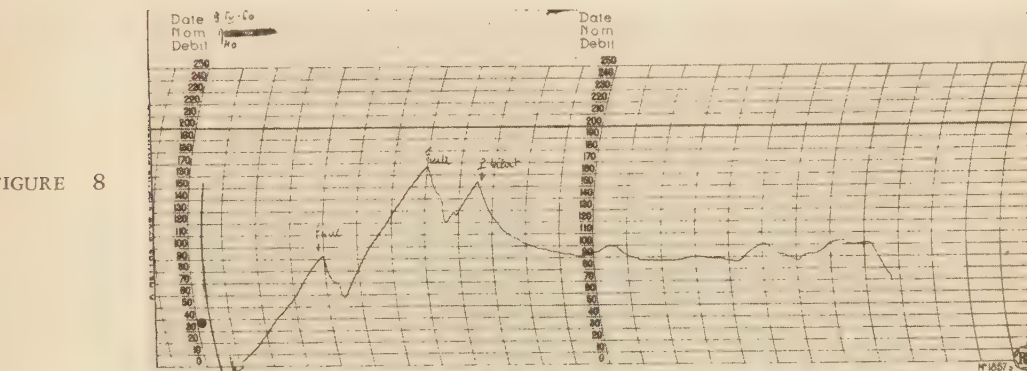


FIGURE 8

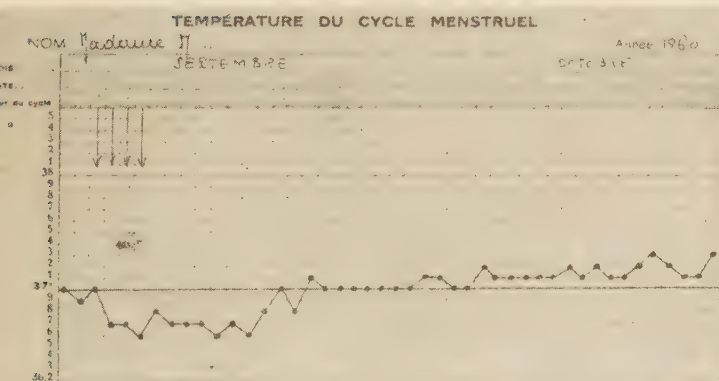


FIGURE 9

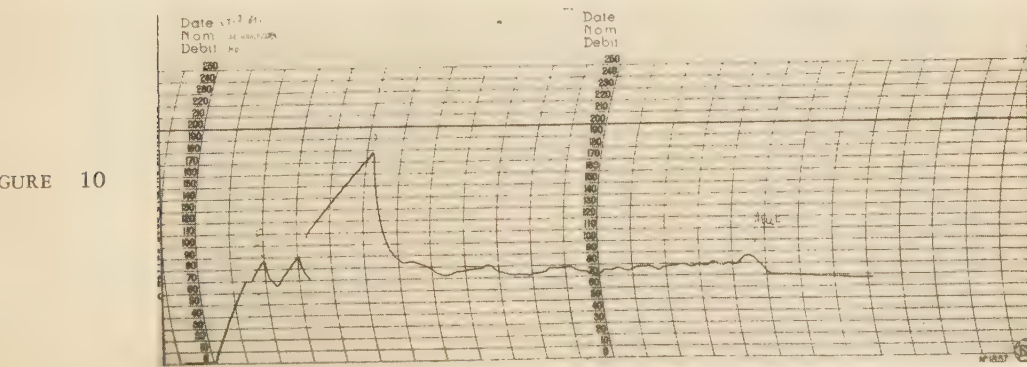


FIGURE 10

complètement bouleversé par la présence de la collection purulente : disparition de l'épithélium, présence de formations anhistes et de capillaires érodés avec suffusions sanguines, organisation conjonctive. A la surface externe de l'une des trompes, on note une formation granulomateuse. A leur portion inférieure, les trompes présentent une hypertrophie du chorion et de la musculieuse. Les cellules ciliées de la muqueuse sont intactes, mais peu nombreuses. Par contre, il faut signaler une augmentation importante du nombre de cellules à mucus. Hypertrophie des vaisseaux.

En ce qui concerne l'utérus, on observe dans la lumière des glandes de la muqueuse, la présence d'un liquide hématique. La sous-muqueuse est congestionnée. Par contre, les cellules épithéliales sont morphologiquement intactes.

En conclusion, si l'on peut affirmer que les lésions observées dans l'utérus et dans ses annexes se rapportent à une inflammation chronique due, selon toute probabilité, à des germes figurés, aucune lésion spécifique ne permet d'affirmer que ce processus ait été favorisé ou non par l'emploi de l'Alphachymotrypsine (Docteur Georges ANTOINE).

Dans ce cas, l'origine de l'obturation tubaire nous paraît provenir des différents avortements suivis de curetages ; il ne s'agit certainement pas d'un spasme, puisque, après injection intraveineuse d'antispasmodique, la première insufflation reste négative.

Grâce à la thérapeutique enzymatique, nous avons pu reperméabiliser les trompes de cette malade et obtenir ensuite deux grossesses malheureusement terminées par des avortements.

La conclusion chirurgicale de cette observation prouve en tout cas, et s'il en était besoin, que l'Alphachymotrypsine ne peut être accusée de provoquer des modifications anatomiques de la trompe ou de la muqueuse utérine.

• OBS. N° 47 : *Mme Lef... And...*, quarante ans

Nous consulte pour la première fois en novembre 1958 pour une stérilité primaire et involontaire de douze ans.

Cette femme nous dit avoir subi en 1953 une dilatation du col aux bougies de Hégar.

En 1954, un deuxième chirurgien fait une seconde dilatation et pose des lamineuses dont une, qui a pénétré dans la cavité utérine, est laissée en place, l'opérateur ne réussissant pas à l'enlever.

Les complications ne tardant pas, on fait appel au premier chirurgien qui fait une incision du col et retire le corps étranger.

Lorsque nous la voyons le 15 novembre 1958, pour la première fois, notre cliente nous présente tout d'abord une hystérographie faite en 1951, qui montre une obturation tubaire bilatérale.

L'examen gynécologique serait normal s'il n'existait une atrésie presque totale de l'orifice cervical, lequel n'admet que difficilement le passage d'une bougie filiforme.

Nous conseillons donc d'abord de faire un évidement conoïde du col, de façon à essayer de refaire un canal cervical.

Cette intervention, pratiquée le 10 décembre 1958, réussit pleinement et nous pouvons entreprendre l'exploration utérine. Une hystéroggraphie faite aussitôt confirme celle de 1951.

Le 6 novembre 1959, au dixième jour du cycle, on fait une insufflation tubaire qui est négative (*fig. 11*). Continuation du traitement que nous avons mis en œuvre avant cette insufflation, à savoir Didromycine-Bipénicilline et Cortancyl.

Le 5 décembre 1959, nouvelle insufflation et nouvel échec.

Le 23 janvier 1960, nous commençons une cure d'Alphachymotrypsine à raison de 25 unités en intra-musculaire et par jour, pendant vingt jours, suivie d'une insufflation avec instillation simultanée de 25 unités par voie locale. Aucun passage.

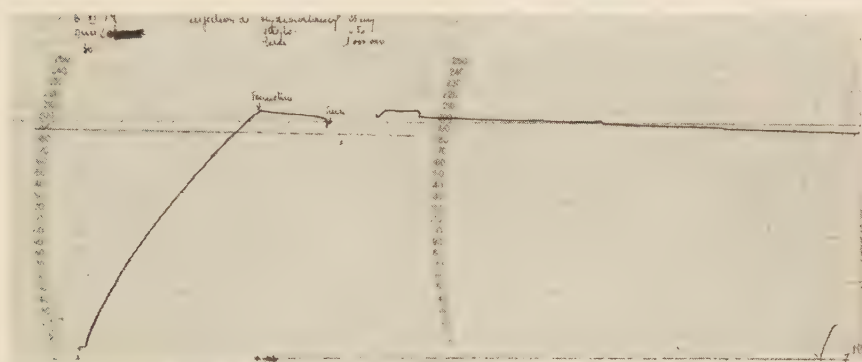


FIGURE 11

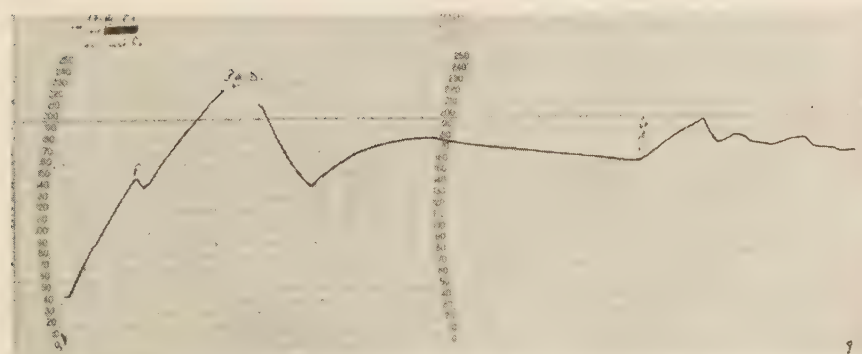


FIGURE 12

Nouvelle série de 15 injections I.M. de 25 unités et, le 17 mars, l'insufflation montre un passage du côté droit à la pression moyenne de 170 mm (*fig. 12*).

Ce passage est confirmé par une hystéroggraphie qui le visualise.

L'hystéro-salpingographie au radio-sélectan montre une image de corps utérin de forme triangulaire normale, sans déformation du contour, du fond, ni des bords, sans image lacunaire intra-cavitaire et une perméabilité faible (mais qui existe) de la trompe droite avec, en fin d'examen, une image de diffusion intra-péritonéale. Il ne semble pas y avoir de passage à gauche.

Un examen de sperme est également pratiqué et décèle une oligo-asthénospermie : 19.600 spermatozoïdes au mm³ dont 58 % seulement sont vivants à l'émission. Nous conseillons une cure d'arginine et d'hormone mâle.

Malheureusement, nous n'avons plus vu ce couple.

Là également, il s'agit d'un *échec partiel*, mais il faut bien reconnaître que le cas était particulièrement mauvais et que la stérilité était due, non seulement à l'obturation tubaire, mais aussi à la déficience du sperme et à la mauvaise qualité du col. Il paraît peu vraisemblable qu'une fécondation spontanée puisse se produire à partir d'un sperme au pouvoir fécondant aussi peu marqué, sur un col qui a perdu toute sa physiologie. Et comme le mari refuse toute idée de fécondation artificielle, il n'y a plus qu'à attendre que la providence agisse.

La simple amélioration du passage tubaire est démontrée encore par le cas de :

• OBS. N° 57 : *Nin... Ber...*, vingt-neuf ans

Consulte le 25 avril 1960 pour stérilité involontaire de deux ans et demi. Cycles normaux avec douleurs le premier jour des règles depuis l'âge de quatorze ans. L'abdomen est plat, la vulve et les seins petits, le vagin long et étroit. Il y a une petite exocervicite. Le corps utérin est antéfléchi et long. Electro-coagulation du col après désinfection par antibiotiques. Test de Huhner positif le 25 juillet 1960, au quatorzième jour du cycle.

La biopsie d'endomètre en phase lutéale montre une infiltration aiguë à polynucléaires sans follicules, et des signes d'action lutéinique normale.

A l'insufflation kymographique au dixième jour du cycle, le 12 septembre 1960, on constate un passage bilatéral initial à une pression de 120 mm, pression terminale 75 (*fig. 13*). Le tracé est donc en faveur d'une sténose tubaire légère.

Le 18 novembre 1961, au dixième jour du cycle, on pratique une seconde insufflation après avoir fait une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine qui montre un passage à la pression initiale de 160 mm de Hg, à la pression moyenne de 50 mm et terminale de 40 mm, donc en nette amélioration sur la précédente (*fig. 14*).

GUEGAN signale un cas où l'obturation tubaire bilatérale fut visualisée par hystérosalpingographie au lipiodol, et un passage bilatéral

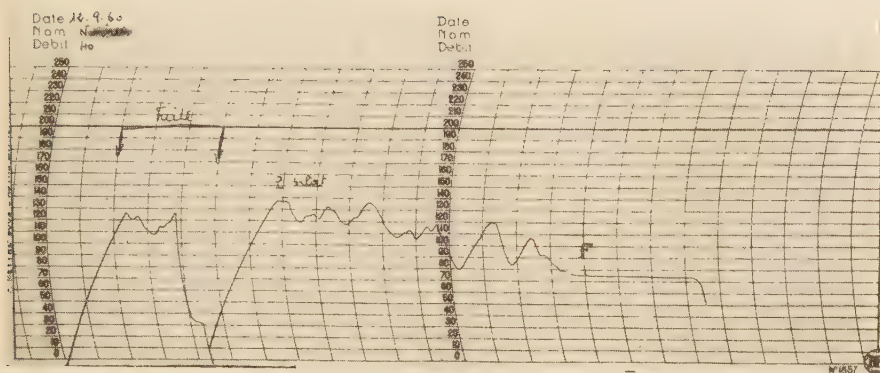


FIGURE 13

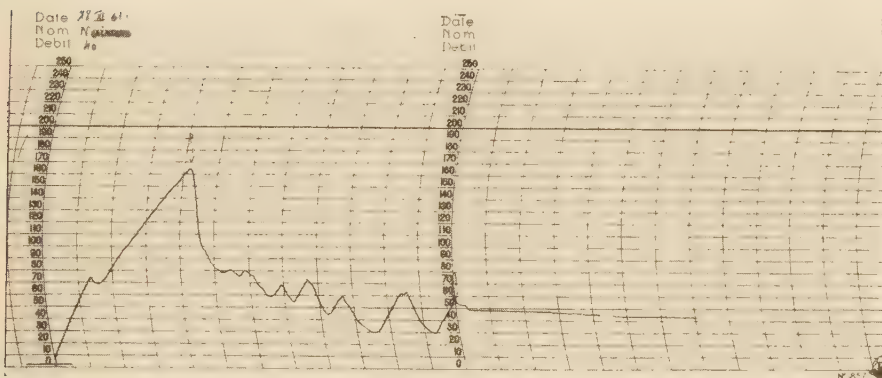


FIGURE 14

assez abondant obtenu après une injection intra-musculaire tous les deux jours d'Alphachymotrypsine pendant deux mois. Traitement parfaitement toléré.

De ces différents cas, peut-être rapprochée l'observation n° 59 rapportée lus haut ; bien que nous n'ayons pas de tracé d'insufflation kymographique, on peut penser qu'ils auraient été superposables.

Succès relatif aussi dans les cas suivants :

- OBS. N° 58 : *Not... Sim...*, vingt-sept ans

Pubère à seize ans. Cycles irréguliers. Comme antécédents pathologiques, on ne relève qu'une péritonite appendiculaire à l'âge de onze ans.

La malade nous consulte le 23 septembre 1961 pour stérilité primaire involontaire de un an et l'examen gynécologique ne montre rien de particulier.

Une première insufflation est pratiquée le 28 septembre au douzième jour du cycle et montre un passage initial à 190 mm, une pression moyenne à 160 mm et une pression terminale à 100 mm.

Cette sténose est d'ailleurs confirmée par l'hystéroggraphie qui visualise entre autres une trompe droite filiforme, pelotonnée et remontant vers l'abdomen. La trompe gauche n'est pas opacifiée. Il y a passage du liquide de contraste dans le péritoine, avec brassage par les anses intestinales.

On institue alors un traitement par injections intra-musculaires quotidiennes de 25 unités d'Alphachymotrypsine pendant dix jours, suivis d'une injection intratubaire selon notre technique habituelle, le 26 décembre 1961.

A l'insufflation de contrôle, le 24 janvier 1962, au neuvième jour du cycle, la pression initiale est passée de 190 mm à 100 mm, la moyenne de 160 à 90 mm et la terminale de 100 à 50 mm.

Par ailleurs, existe une importante oligo-asthénospermie chez le mari de cette cliente (20.000 spermatozoïdes au mm^3), ce qui fait que nous n'avons pas de guérison de la stérilité à ce jour, Monsieur N... refusant tout traitement.

• OBS. N° 38 : *Mme Jeg... Hug...*, trente-sept ans

Nous consulte en octobre 1959 pour une stérilité secondaire de deux ans.

Cette femme, réglée depuis l'âge de douze ans, a un cycle régulier de trente jours et a fait en 1950 une première grossesse qui s'est terminée par un accouchement normal à terme.

En 1958, s'inquiétant de cette période de stérilité involontaire, elle consulte un confrère qui fait une hystéro-salpingographie montrant, paraît-il, une obturation de la trompe gauche avec un passage normal à droite.

Sitôt cet examen, se déclenche une seconde grossesse, malheureusement extra-utérine droite, pour laquelle est faite une ablation de cette trompe droite rompue.

Le 6 octobre, nous examinons donc Mme Jeg... Cet examen ne nous apprend rien d'intéressant.

Nous faisons alors une hystéroggraphie qui montre une cavité triangulaire tout à fait normale. La trompe droite s'opacifie dans son trajet intra-mural sur 1 cm environ. A gauche, l'opacification s'arrête au niveau de la corne (*fig. 15*).

Un traitement d'essai à base d'antibiotiques et de Cortancyl est prescrit pendant trois semaines environ.

Le 4 janvier 1960, au treizième jour du cycle, nous faisons une insufflation tubaire avec instillation simultanée de 0,50 g de tifomycine et de 25 mg d'hydrocortancyl.

Nous obtenons ainsi une courbe d'obturation totale (*fig. 16*).

Nous commençons ensuite un traitement par une série d'injections intra-musculaires d'Alphachymotrypsine, mais en renouvelant l'erreur de prescription signalée dans l'une des observations précédentes (une injection pouvait être efficace sur cinq).



FIGURE 15

Le 8 février 1960, insufflation avec instillation simultanée de tifomycine et de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. Aucun passage.

Le 14 mars, nouvelle insufflation, mais cette fois avec courbe de passage à 110 mm de pression, mais, malheureusement, l'auscultation abdominale montre que c'est le moignon de trompe droite qui s'est reperméabilisé (*fig. 17*).

Le 17 mai, notre patiente fait une crise d'appendicite aiguë et nous demandons au chirurgien de passer par la voie médiane pour ligaturer le moignon et cathétériser la trompe gauche qui est extérieurement normale.

La sonde filiforme introduite par la voie rétrograde pénètre facilement, presque jusqu'à la portion intra-murale, mais il est impossible de passer cet obstacle.

Le 8 juillet, nouvelle insufflation qui ne montre aucun passage.

En novembre, Madame J..., nous demande de faire une nouvelle et dernière tentative et nous lui conseillons de faire 25 U. d'Alphachymotrypsine par jour pendant dix jours, avant que nous fassions cette dernière insufflation, qui reste tout aussi négative que les précédentes.

Nous pensons qu'il s'agit d'une malformation de la trompe gauche, et la malade, ou plutôt son mari, se refuse à toute idée d'intervention plastique sur cette trompe.

Cette observation est également très intéressante, bien que représentant un *échec partiel*; nous n'avons réussi qu'à obtenir la désobstruction du côté qui avait été fermé chirurgicalement, ce qui

prouve bien que l'Alphachymotrypsine peut obtenir la résorption d'un processus de cicatrisation. Par contre, son action est nulle lorsqu'il s'agit d'une sténose due à une malformation. Comment expliquer autrement, en effet, cette obturation intra-murale de la trompe gauche? Aucun antécédent pathologique, ni péritonéal, ni gynécologique, ni obstétrical ne peut nous fournir une autre explication.

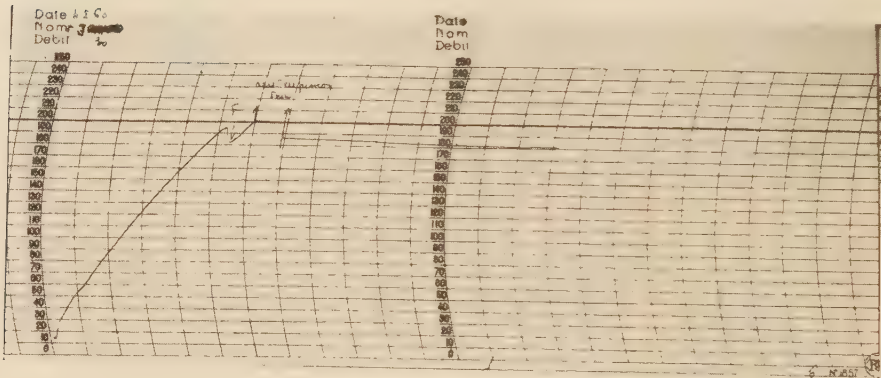


FIGURE 16

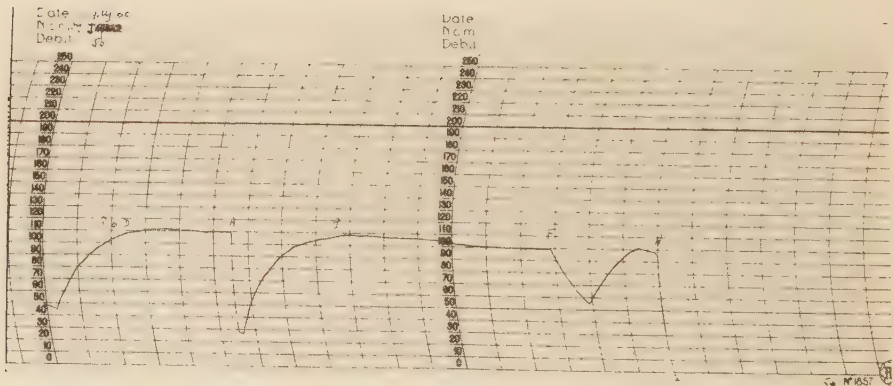


FIGURE 17

• OBS. N° 75 : *Bar... Hen...*, trente ans

En 1948, à seize ans, ascite essentielle de la jeune fille, ponctionnée et traitée par ultra-violets. En février 1949, pleurésie gauche ponctionnée. Entre dans le Service en mars 1953 pour un bilan de stérilité. Une hystéroggraphie est faite le 1^{er} décembre (*fig. 18*) qui montre une cavité utérine normale et des trompes de calibre irrégulier et obturées toutes deux entre l'isthme et le pavillon.



FIGURE 18

La malade est alors traitée par P.A.S. et streptomycine. Elle revient le 17 mai 1960 pour amaigrissement de 5 kg en un mois et douleurs pelviennes. Les règles sont normales depuis la pleurésie. L'examen montre un abdomen sensible dans son ensemble ; le col et le vagin sont normaux ; l'utérus mobilisable est douloureux ; les culs-de-sac sont sensibles.

Le 11 mai 1960 : V.S. 2-6-39, l'hémogramme est normal, les urines stériles en B. K.

Le 30 mai 1960, biopsie d'endomètre : « l'examen histologique montre une muqueuse à glandes simples disposées dans un chorion cytogène modifiée, d'aspect conjonctif banal. On note la présence de substances ostéoides. Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire ni de formation folliculaire tuberculeuse ».

Radio pulmonaire : normale.

Lavement baryté : normal.

Hystérogographie : qui confirme celle de 1953.

Le 2 juillet : laparotomie médiane sous-ombilicale.

On découvre des trompes très modifiées dans leur aspect et dans leur position : couenneuses, épaisses, rouges, réunies en pont postérieur, très adhérentes aux ovaires. On ne reconnaît pas le pavillon très remanié par un processus bacillaire probable. On libère quelques adhérences : streptomycine locale.

Le 10 octobre 1960 : cystoscopie en vue d'une séparation d'urines.

L'aspect de la vessie révèle une cystite importante avec nombreuses plaques ecchymotiques. L'orifice droit est cerné par un œdème très important, gonflé par des plaques hémorragiques.

Pendant toute cette période, la malade est naturellement sous traitement par Rimifon.

Le 28 octobre, insufflation tubaire : obturation bilatérale complète.

Du 8 au 18 janvier 1961 : injection quotidienne de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine en intra-musculaires.

Le 25 janvier (dernières règles le 15 janvier) : insufflation avec injection simultanée de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine : pas de passage à la pression maximum. Douleurs pelviennes. Injection intraveineuse de un quart de mg d'atropine. Il y a baisse de pression et peut-être léger passage.

On refait dix injections de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine le 21 février : insufflation avec 25 U., pas de passage.

Dix injections de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, puis le 4 avril 1961 : insufflation avec 25 U. : passage bilatéral avec courbe de sténose sans la moindre oscillation à la pression de 120 mm avec un débit de 40 cm³ (fig. 19).

Encore dix injections de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine le 26 mai 1961 : coelioscopie ; quelques brides sur le fond utérin. La trompe gauche est visible sur quelques cm seulement. Il existe des adhérences entre la trompe gauche et le ligament rond. L'ovaire droit est enfoncé dans le tissu adhérentiel. La trompe droite est grosse, rouge, exsudative. L'extrémité et l'ovaire sont parsemés de nodules blanchâtres : injection locale de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 1^{er} juin 1961, Mme Bar... est hospitalisée pour traitement. On lui monte une perfusion de P.A.S. 250 tous les jours, 0,5 streptomycine + 6 Rimifon + 15 mg de Cortancyl + 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine.

Le 10 juin 1961 : insufflation avec 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine + 250 mg de Cortisone + 2 cm³ de Xylocaïne. Passage à pression minimum 160.

Devant l'importance des lésions, on abandonne tout traitement enzymatique. Celui-ci n'avait d'ailleurs été tenté que sur l'insistance express de la malade qui connaissait les risques qu'elle courrait au cours de ces nombreuses manœuvres.

Nous avons toutefois réussi une nouvelle fois à désobturer ses trompes, mais, malheureusement, sans résultat du point de vue stérilité.

Tout s'est ultérieurement terminé en 1962 par une hystérectomie subtotale avec annexectomie bilatérale et conservation des ovaires.

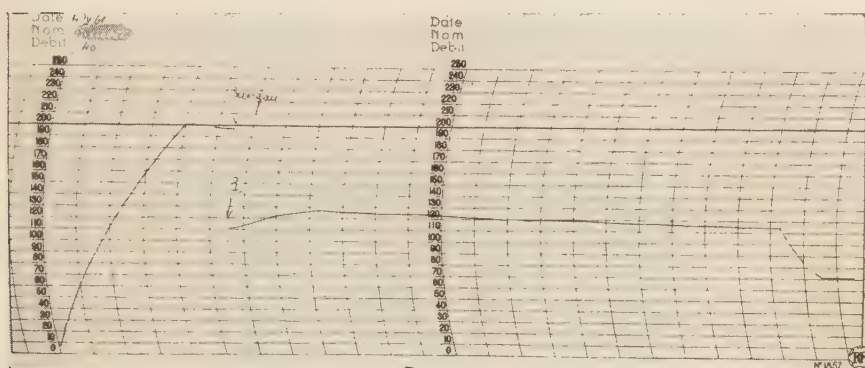


FIGURE 19

• OBS. N° 70 : Pas... Ber...,

Nous consulte pour stérilité primaire de deux ans pour la première fois en septembre 1962. C'est une femme maigre (51,5 kg pour 1,71 m) qui a des cycles irréguliers sans aménorrhées et dont le bilan de stérilité montre :

- l'insufflation : une courbe d'obturation (fig. 20) ;
- l'hystérogographie : confirmation de l'obturation tubaire au niveau des cornes utérines ;

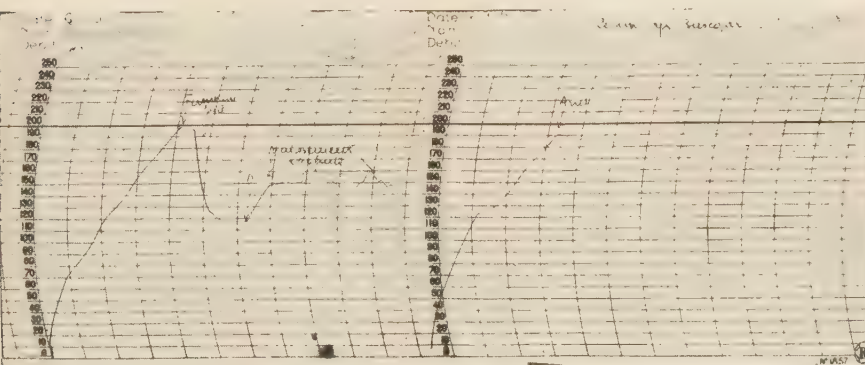


FIGURE 20

— biopsie d'endomètre en phase lutéale : muqueuse folliculinique à glandes très inégales, quelques-unes dilatées ; nombreuses invaginations intraglandulaires.

— spermogramme normal.

Le 6 octobre 1962, mise en route de l'enzymothérapie (10 injections de 25 U. d'Alphachymotrypsine intramusculaire quotidiennes).

Le 22 novembre, nouvelle insufflation avec instillation du mélange habituel et courbe de poids avec pression initiale à 140 mm, pression moyenne 100 mm, pression terminale à 80 mm (fig. 21).

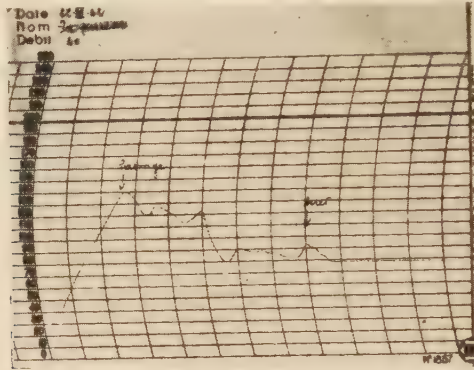


FIGURE 21

• OBS. N° 10 : Bri... Ode..., trente-et-un ans

Réglée à l'âge de 14 ans. Cycles réguliers. Menstrues peu abondantes et douloureuses.

En 1946, grossesse normale mais salpingite dans les suites de couches.

En 1948, appendicectomie.

Nous consulte le 23 janvier 1958 pour stérilité secondaire de douze ans et nous montre des clichés d'hystéro-salpingographie visualisant un hydrosalpinx bilatéral.

A l'examen clinique, utérus normal en bonne position. Annexes gauches apparemment normales. A droite, impression d'une petite tumeur molle. Par ailleurs, col et vagin normaux. Glairé claire, filante. Test de Huhner positif.

Le 12 mars 1958, PALMER, à qui nous adressons cette patiente, pratique une libération d'adhérences vélamenteuses périovariennes et sous-ovarotubaires. Hydrosalpinx bilatéral se terminant par un aspect bosselé (ce qui correspond aux bosses des clichés), nécessitant une résection du tiers externe dilaté des ampoules. L'insufflation passe de façon satisfaisante à pression basse des deux côtés.

A gauche, salpingostomie bivalve avec fixation de la valve inférieure à la convexité de l'ovaire par un point.

A droite, salpingostomie en manchette de Sovak avec fixation du bord mésentérique au moignon de ligature du ligament tubo-tubaire.

Le 12 mai 1958, après une courbe de spasme levé par une injection in loco de novocaïne, l'insufflation donne une courbe de passage à oscillations normales à une pression de 100 mm de H.G.

La malade est alors perdue de vue jusqu'en 1961.

Une nouvelle insufflation pratiquée le 18 juillet 1961 (dernières règles le 29 mai 1961) donne une courbe d'obturation bilatérale. L'examen clinique est négatif.

On institue l'Alphachymotrypsine (10 I.M. quotidiennes de 25 U.C.Hb).

Le 6 juillet 1961 (dernières règles le 23 juin 1961), l'insufflation avec instillation du mélange habituel, montre un passage à gauche, avec courbe de sténose très serrée et douleurs péritonéales.

Nouvelle série de 10 I.M. d'Alphachymotrypsine de 25 U.C.Hb pendant le mois de juillet, mais à l'insufflation suivante, le 31 juillet (dernières règles le 19 juillet), il n'y a aucune amélioration de la sténose.

* *

III. - LES INTERVENTIONS CHIRURGICALES

L'Alphachymotrypsine a été capable à elle seule de résorber un processus cicatriciel au niveau d'une trompe ligaturée (*obs. n° 38*). Elle permet aussi la résorption d'adhérences péritonéales. Aussi en faisons-nous un traitement prophylactique de la fibrose secondaire lors d'interventions, au même titre que nous faisons une antibiothérapie pour prévenir l'infection. Fibrose et infection sont, l'une comme l'autre, capables de compromettre les résultats dans la fine chirurgie gynécologique.

Certains, tels CUSI et URGELL, craignant la sténose post-opératoire dans les plasties tubaires, placent un tube de polyéthylène à titre prophylactique. Il y avait à craindre une réaction secondaire à ce corps étranger. Mieux vaut le traitement médical.

Or, Oscar F. DAVIS, A. J. LEVINE, C. BECK et B. HOWITZ écrivent que la réaction produite par cet enzyme semble résulter de trois mécanismes : un mécanisme directement anti-inflammatoire,

une inhibition des inflammations ultérieures, et un effet anticoagulant retard. Le caillot post-opératoire ne s'organisera pas : si bien qu'associant la plastie des trompes et l'enzymothérapie, N. LOUROS et D. KASKARELLIS amènent de 23 à 60 leur pourcentage de succès dans le traitement des obturations tubaires.

Toutes les actions physiologiques de l'enzyme interviennent lors d'opérations gynécologiques :

- action protéolytique, se manifestant lors de réimplantations tubaires, quand il y a occlusion tubaire avec hydro ou pyosalpinx, ou si c'est un devenir à craindre ;
- action fibrinolytique, qui est heureuse si on pense intervenir sur un hématosalpinx, une grossesse ectopique, une tuberculose génitale, un utérus fibromyomateux ;
- action anti-inflammatoire, qui, moins importante que celle des corticoïdes ne risque pas d'apporter un retard de cicatrisation.

L'action de l'Alphachymotrypsine se porte sur trois domaines lors de la chirurgie gynécologique :

1) Dans la prophylaxie d'adhérences post-opératoires

Lorsque l'on établit une statistique, on est frappé de l'important pourcentage des antécédents chirurgicaux rencontrés chez nos patientes. Sur les 85 observations où nous avons employé l'Alphachymotrypsine en gynécologie nous avons noté dans les antécédents :

- 43 interventions de chirurgie générale : appendicectomies, drainées ou non, cholécystectomies, etc...
- 36 interventions dans la sphère génitale.

On peut affirmer qu'il faille toujours incriminer la chirurgie dans l'évolution de processus adhérentiels, mais, si l'on considère le développement possible et fréquent de ce processus, tout doit être mis en œuvre pour l'en empêcher. Les muqueuses, comme les séreuses irritées, se symphisent : une lésion se produit-elle, mécanique ou infectieuse, il y aura adhérences : le caillot sanguin s'organisera. L'infection sera limitée par une barrière fibreuse. Toute défense de l'organisme aboutit à la fibrose cicatricielle. Avec l'ère d'asepsie, on a pris l'habitude de laisser dans le péritoine une solution d'antibiotiques, que l'on intervienne sur un foyer infectieux ou non. Il y a pollution toujours possible, certes, mais comment réagissent les séreuses en présence de ce « corps étranger » ?

Nous n'avons pas assez de recul pour juger du rôle réellement prophylactique de l'Alphachymotrypsine que nous joignons aux

antibiotiques dans le péritoine. Mais nous pensons que dans toute intervention chirurgicale sur la cavité abdominale, il y aurait intérêt à laisser de l'Alphachymotrypsine. Nous sommes certains que les suites opératoires en seraient simplifiées, et surtout, que le pourcentage d'accidents occlusifs ou douloureux serait fortement amoindri.

Certains chirurgiens, d'ailleurs, le font systématiquement, et s'en trouvent bien.

- OBS. N° 25 : *Dro... Col...*, vingt-neuf ans

Cloisonnement de Douglas en 1961 pour rétroversion douloureuse. Douleurs importantes, 10 injections de 25 U. d'Alphachymotrypsine apportent une légère amélioration. *Amélioration.*

- OBS. N° 19 : *Deb... Jos...*, vingt-trois ans

A subi en juillet 1959, une appendicectomie et une ablation bilatérale de kystes ovariens.

Après grossesse en 1958 et avortement en 1961, elle nous consulte le 29 janvier 1961, au vingtième jour du cycle pour douleurs droites non rythmées, et leucorrhées non irritantes.

A l'examen, l'utérus, antéfléchi, est un peu mobile, de taille normale ; l'ovaire gauche est très sensible, un peu gros, de la taille d'une noix. Rien à droite ; adhérences probables.

Les hormones associées à l'Alphachymotrypsine (10 injection intra-musculaires de 25 U.C.Hb) amènent la guérison. *Bon résultat.*

- OBS. N° 46 : *Lec... Arl...*, trente ans

Grossesses en 1953, 1955, 1958 et 1960 ; curetage en février 1956 ; une césarienne corporéale en janvier 1957, une ligature section des trompes lors d'une cholécystectomie en mars 1961 suivie d'un accouchement normal en octobre 1961.

Une série d'Alphachymotrypsine en 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb a fait disparaître, en partie, les douleurs pelviennes. *Amélioration.*

- OBS. N° 82 : *Pet... Hen...*, quarante-six ans

Nous est adressée en août 1962 pour douleurs pelviennes assez anciennes.

On note dans ses antécédents deux grossesses normales en 1941 et 1947 ; en 1953 une appendicectomie avec cure de rétroversion utérine.

Cette dernière est d'ailleurs confirmée par l'examen qui montre un utérus totalement immobile et plaqué contre la paroi abdominale ; le reste de l'examen est normal.

Une cure de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine n'apporte que peu d'amélioration. *Echec.*

2) Dans la chirurgie d'exérèse

Nous nous reportons, les conditions étant les mêmes, aux conclusions de l'emploi de l'Alphachymotrypsine en chirurgie viscérale.

Démonstratif de ce que nous attendons alors de cette thérapeutique, est le cas de G. BOINET et R. MARTY.

Il s'agit d'une femme qui, deux jours après une périnéographie antérieure et postérieure avec amputation du col type Manchester, présentait un tel œdème que les crins périnéaux ont lâché. Une nouvelle suture pratiquée trois semaines après a déclenché la même réaction, heureusement jugulée par l'enzymothérapie : une seule intra-musculaire de 25 U.C.Hb.

Après une hystérectomie subtotal ou totale, une ovariectomie ou une myomectomie, aussi bonne que soit la péritonisation, on se trouve devant de larges surfaces cruentées où la diffusion hémorragique est constante. Une action mucolytique et protéolytique sera la bienvenue : d'autant plus qu'avec l'enzymothérapie, il n'y a pas à craindre de détruire la barrière anti-inflammatoire de l'organisme, mais bien plus d'en éviter les effets secondaires. On ne voit jamais les retards de cicatrisation provoqués par les corticoïdes.

J.P. CHILLO, dans les 22 cas d'interventions qu'il rapporte, outre qu'il n'a jamais constate localement de réactions habituelles (empatement, douleurs post-opératoires) estime que les suites opératoires ont été écourtées.

• OBS. N° 6 : *Bau... And...*, quarante-deux ans

Trois enfants en 1947, 1949 et 1951.

Le 15 décembre 1960, ablation d'un kyste dermoïde de l'ovaire gauche, avec cloisonnement du Douglas.

Nous consulte le 13 avril 1961, au sixième jour du cycle, pour douleurs pelviennes diffuses. L'examen clinique est totalement négatif, à part un cul-de-sac gauche douloureux.

Après dix injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, la patiente ne souffre plus. *Bon résultat.*

• OBS. N° 3 : *Bal... Ber...*, trente-deux ans

Présentait des douleurs pelviennes consécutives à une annexectomie pour grossesse extra-utérine. Cessation après 10 injections de 25 U. d'Alphachymotrypsine. *Succès.*

• OBS. N° 29 : *Fre... Cla...*, trente ans

Cette patiente présentait un syndrome adhérentiel après une appendicectomie en 1956. En 1958, un avortement au quatrième mois a nécessité un curetage. Une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine et des soins locaux donnent un *excellent résultat*.

• OBS. N° 36 : *Har... Fra...*, quarante-quatre ans

A quinze ans, elle doit subir une appendicectomie, puis une cholécystectomie en 1947. De 1942 à 1960, elle a eu neuf grossesses. Cette patiente nous consulte en juin 1961 pour douleurs pelviennes se diffusant à tout l'hémi-abdomen droit ; le cul-de-sac est douloureux.

Après une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, on obtient la *guérison*.

• OBS. N° 43 : *Lac... Cla...*, vingt-deux ans

Après appendicectomie en novembre 1960, présente un cul-de-sac droit douloureux. Une première série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine amène une nette amélioration mais le fond douloureux persiste. Une seconde série laisse ressentir des lourdeurs dans le bas-ventre. *Amélioration*.

• OBS. N° 62 : *Per... Lil...*, vingt-neuf ans

Dût subir une appendicectomie à sept ans. A l'examen du 10 avril 1962, elle présente des douleurs gauches et post-coïtales, des leucorrhées non irritantes. L'utérus est un peu sensible, les annexes normales.

Après une série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, le 22 avril 1962, les douleurs persistent. *Résultat nul*.

• OBS. N° 65 : *Pin... Sol...*, cinquante ans

Appendicectomie à quarante ans. Grossesse en 1954.

A l'examen du 17 décembre 1960 (dernières règles le 3 décembre 1960) on note un utérus rétrofléchi, myomateux, des annexes non perçues, mais un cul-de-sac droit très douloureux et une petite métrorragie discontinue.

Après 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, notre malade perd toujours, mais a beaucoup moins mal. *Bon résultat*.

• OBS. N° 67 : *Rec... And...*, trente-deux ans

A eu une annexectomie droite et une salpingectomie gauche, pour tuberculose péritonéale confirmée par un examen bactériologique. Le 5 janvier 1961, une douleur violente du cul-de-sac gauche l'amène à nous consulter.

Après 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, les douleurs et la dysménorrhée ont disparu. *Bon résultat*.

• OBS. N° 52 : *Man... Chr...*, vingt-sept ans

A subi une appendicectomie à quatorze ans, puis un curetage après une première grossesse en 1960, suivi de salpingite qui nécessite une hystérectomie subtotale (pyosalpinx double avec forte pelvipéritonite en voie de généralisation). Il y avait des adhérences viscérales à évolution torpide sous antibiothérapie.

Trois séries successives de 10 intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, amènent une amélioration progressive des douleurs.

Le 10 novembre 1960, masse latérale gauche immobilisable du rectum, et des lombalgies.

Le 23 novembre 1960, régression de la masse et des douleurs lombaires.

Le 30 avril 1961, bien dans l'ensemble, mais on perçoit une corde douloureuse dans le cul-de-sac.

Le 10 mai 1961, enfin notre malade n'a plus mal. *Bon résultat.*

• OBS. N° 81 : *Mou... Clo...*, vingt-neuf ans

Souffre d'un syndrome douloureux apparu depuis une appendicectomie à treize ans. Une seule série de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine amène la cessation de la douleur. *Succès.*

• OBS. N° 89 : *Vla... Vic...*, quarante-trois ans

A subi deux commotions cérébrales par traumatismes en camp de concentration ; puis, une gastrectomie partielle en 1955.

Depuis 1948, elle présente un syndrome post-commotionnel important constitué alternativement de céphalées diffuses ou nuchales, prémenstruelles, violentes, et d'épigastralgies non moins violentes ayant nécessité de nombreuses déconnexions par cocktail lytique.

En septembre 1960, épisode sub-occlusif, catalogué comme adhérentiel probable.

Nous consulte en juin 1962 pour douleurs pelviennes importantes. L'examen clinique ne montre rien d'intéressant. Prescription de 10 injections de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine qui apportent une nette amélioration.

Revue en octobre, on prescrit une nouvelle cure identique qui apporte une sédation de douleurs. *Succès.*

• OBS. N° 35 : *Han... Lis...*, trente-deux ans

Nous consulte pour algies post-menstruelles et oligoménorrhées. Les antécédents comportent une appendicectomie avec drainage en 1957 et deux grossesses en 1950 et 1953. Depuis cette seconde grossesse, les règles sont devenues très peu abondantes, des leucorrhées sont survenues avec un nervosisme excessif et une mastodynie. Notre patiente nous signale même une poussée d'angine à chaque menstruation.

Le 1^{er} février 1957 et le 2 juin 1961, elle ressent des douleurs syncopales avec ténésme, dans la puit. Le côlon gauche est douloureux dans son ensemble.

Nous instituons le traitement associant antibiotiques et 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. *Simple amélioration.*

• OBS. N° 69 : *Rom... Sim...*, quarante-trois ans

A présenté, en 1955, une néphrite hématurique bénigne ; en 1957, une tuberculose sous claviculaire gauche, traitée par antibiothérapie.

Stérilité involontaire de quinze ans.

Nous consulte le 28 janvier 1960 pour lombalgies, quelques leucorrhées et syndrome prémenstruel avec nervosisme, mastodynie. Il y a une dystonie neuro-végétative très importante.

Le 11 mars 1961, on intervient pour une grossesse extra-utérine droite et kyste de l'ovaire droit. Les suites opératoires sont normales avec 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine. Le 1^{er} juillet 1961, notre patiente se plaint de douleurs du même type, d'une grande intensité. L'examen est négatif. *Echec.*

• OBS. N° 2 : *Bac... Ode...*, cinquante-deux ans

Douleurs importantes consécutives à une hystérectomie subtotale subie en 1946.

Après une cure de 10 injections intra-musculaires de 25 U.C.Hb d'Alphachymotrypsine, disparition totale du syndrome douloureux. *Succès.*

3) Dans la chirurgie conservatrice

Plus la chirurgie conservatrice, dans les opérations gynécologiques, est fine, plus les réactions locales importantes peuvent en compromettre le résultat.

A) DANS LES SALPINGOSTOMIES

Notre expérience ne porte que sur un cas, effectué lors d'une grossesse extra-utérine.

• OBS. N° 41 : *Kla... Fin...*, trente-deux ans

Nous consulte pour des pertes de sang noir depuis quatre jours, avec douleurs et mastodynie. Les dernières règles sont du 7 octobre, mais plus courtes et moins abondantes qu'habituellement. Cette femme a eu deux grossesses en 1951 et 1955.

Au toucher, l'utérus est gros et douloureux, le cul-de-sac gauche plein mais indolore, le droit est douloureux.

Pensant à la possibilité d'une grossesse extra-utérine, nous faisons le soir même une coelioscopie qui confirme la présence d'une grossesse dans la trompe droite.

Le lendemain, nous pratiquons une salpingostomie droite, enlevons l'œuf en entier, et suturons, sous couverture d'Alphachymotrypsine et antibiothérapie par voie locale et générale. *Suites opératoires normales.*

CUSI et URGELL, nous l'avons déjà signalé, ont amené leur pourcentage de succès à 60 % en utilisant, dans la chirurgie des obturations tubaires, l'association enzyme-antibiotiques ; alors que pour LOUROS et KASKARELIS, le pourcentage de succès en 1953 n'était que de 35,14 %.

R. GARES rapporte 15 cas de suites opératoires après chirurgie restauratrice, dans lesquels il eut 12 cas de résultats immédiatement favorables (75 %).

Il n'a pas constaté d'adhérences lors de 3 coelioscopies de contrôle.

J.P. CHILIO communique 12 observations à ce sujet. Réimplantation de trompes sous couverture d'antibiotiques et d'Alphachymotrypsine par voie générale :

- pour stérilité secondaire à la ligature des trompes ;
- pour salpingite nodulaire unilatérale ;
- pour salpingite nodulaire et adhérences.

Dans le drain tuteur, il injecte une ampoule d'Alphachymotrypsine par jour, *in situ*. Ces perfusions utéro-tubaires permettent de lutter contre la coalescence des replis de la muqueuse et des franges du pavillon. Les résultats immédiats furent tous excellents, avec passage intrapéritonéal à l'insufflation. Un mois et demi après, à l'insufflation de contrôle, une seule courbe d'obturation totale.

B) DANS LA REFECTION DE NEO PAVILLONS

Deux succès chez CHILIO après avoir effectué le traitement enzymatique per et post-opératoire, par voie générale, et par un drain laissé *in situ* pendant sept jours en moyenne.

Dans cette chirurgie, ce dernier recommande un traitement post-opératoire étalé sur quinze à vingt jours en moyenne.

C) DANS LES PLASTIES MULTIPLES DE TROMPE

Que ce soit le cas de J.P. CHILIO (salpingostomie d'un côté, réimplantation tubaire de l'autre), ou le nôtre (*obs. n° 48*) salpingectomie et plastie de la trompe droite qui a mené à bien, par la suite, une grossesse.

L'imprégnation d'Alphachymotrypsine par voie générale prend alors toute sa valeur.

Préventive ou curative, plus large, l'Alphachymotrypsine agit sur l'inflammation récente ou ancienne et sur :

- Sa symptomatologie locale : douleur, chaleur.
- Sa qualité : évite son apparition ou hâte sa régression.
- Son devenir immédiat :
 - infiltration œdémateuse due à une défense naturelle de l'organisme mais au devenir incertain (soit résorption spontanée possible, soit infection surajoutée ou fibrose dégénérative ;
 - empâtement posant le problème de l'hématose qui s'organisera ou non en adhérences, en sclérose ;
 - cicatrisation dépendant des facteurs sanguins (l'Alphachymotrypsine est fibrinolytique), de la nature des tissus (la fibrose régresse, mais la sclérose organisée n'est pas, hélas, influencée), de processus généraux (l'enzymothérapie ne laisse pas, en rompant la barrière inflammatoire, la porte ouverte à l'infection, mais au contraire, potentialise l'action des antibiotiques.
- Sa séquelle fréquente : l'adhérence post-inflammatoire, post-infectieuse, ou post-opératoire, peut être, grâce à l'Alphachymotrypsine, non seulement évitée, mais la bride traitée médicalement peut régresser.

* *

En résumé de ce chapitre, nous venons de rapporter 71 observations de malades ayant reçu pour une raison quelconque de l'Alphachymotrypsine (seule ou associée à des antibiotiques) et en quantité variables.

Il n'a pas toujours été facile de classer ces observations dans des chapitres très définis. Nous avons cependant essayé de dégager le symptôme majeur qui permettait de les ranger sous telle ou telle rubrique, peut-être d'une façon un peu arbitraire, mais, nous semble-t-il, la plus logique et la plus claire, reprenant les grands chapitres de gynécologie.

Quoi qu'il en soit, les résultats que nous avons obtenus sont des plus intéressants et nous les résumerons dans le tableau ci-dessous qui nous permet de voir rapidement que l'enzymothérapie est particulièrement intéressante dans les douleurs d'origine adhérentielle, post-infectieuse ou post-opératoire : 31 cas rapportés : 23 succès (74,5 %), 5 améliorations (16,1 %), 3 échecs (9,4 %).

<i>Indications</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Succès</i>		<i>Amélioration</i>		<i>Echec</i>	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%
Cervicites - métrites	9	4	44	2	22	3	33
Annexites	5	3	60	1	20	1	20
Endométrites	13	10	77	2	15,4	1	7,7
Bartolinites	1	1					
Affections chroniques banales	2	1	50	1	50		
Adhérences	12	11	91,6	1	8,4		
Synéchies	1					1	
Sténoses et obstructions tubaires	9	5	55,5	1	11,1	3	33,3
Douleurs post-opératoires .	19	12	63	4	21	3	16
<i>Total :</i>		47	66,2	12	16,9	12	16,9

CONCLUSIONS

Pour terminer ce travail, déjà trop long, qu'il nous soit permis de conclure très rapidement.

Alors que l'Alphachymotrypsine a déjà été longuement utilisée dans les différentes disciplines médicales et chirurgicales, il semble que son emploi n'ait pas jusqu'à présent tellement tenté les gynécologues.

C'est pour combler cette lacune et dans l'espoir de susciter d'autres travaux sur ce sujet que nous avons tenu à rapporter 84 observations recueillies en clientèle exclusivement privée. Ce dernier fait explique que nous n'avons pu obtenir toutes les preuves objectives que nous aurions désiré apporter à l'appui de nos conclusions. Nous espérons cependant que le lecteur voudra bien accepter, comme scrupuleux reflets de la vérité, les faits que nous rapportons.

Nancy, Vu le 18 mai 1963
Le Président de Thèse,
Professeur HARTEMANN

Vu et approuvé, Nancy, le 11 juin 1963
Le Doyen,
Professeur A. BEAU

Vu et Permis d'imprimer, Nancy, le 12 juin 1963
Le Recteur de l'Académie, Président du Conseil de l'Université
P. IMBS

BIBLIOGRAPHIE GENERALE SUR L'ALPHACHYMOTRYPSINE

1. ABDERHALDEN (R.). — Klinische Enzymologie. (G. Thieme Verlag, 1958.)
2. ADAMKIEWICZ (V.W.), RICE (W.B.) et Mc COLL (J.D.). — Antiphlogistic effect of trypsin in normal and in adrenalectomised rats. (*Canad. J. Bioch. a Phys.*, 1955, t. 33, pp. 228-232.)
3. AGRESS (C.M.), JACOBS (H.I.) et coll. — Intravenous trypsin in experimental myocardial infarction. (*Circ. Res.*, 1954, 2, 397.)
4. ALAERTS (R.). — Recherches expérimentales sur l'Alphachymotrypsine injectée dans la cornée de lapin. *Sté Belge d'Ophth.*, 1958, 30, 11.)
5. ALEXIADES (S.). — La zonulolyse enzymatique dans l'extraction totale de la cataracte. *Sté Turque d'Ophth.*, Istanbul, 18 décembre 1958.)
6. ALLGOWER (M.). — Lokale Anwendung von Fermenten bei tiefgehenden Gewebsuckrosen. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1960, 85, 672.)
ALLGOWER (M.). — La trypsine et la chymotrypsine en chirurgie. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5 et 8 octobre 1961.)
7. ALTEMEIER (W.A.) et coll. — Enzymatic debridement of burns. (*Ann. Surg.*, 1951, 134, 581.)
8. ALTUNA DEL VIALE (E.), MONSERRAT CAVALIER (J.). — Terapeutica intrarterial con alfaquimotripsina en la arteriosclerosis obliterante. (*Rev. Angiologia*, 1960, 12 (5), 266-310.)
9. AMALRIC (P.), BESSOU (P.) et CALMETTES. — L'Alphachymotrypsine au cours de l'extraction du cristallin. *Soc. Ophth. de Toulouse*, décembre 1958.)
10. AMBROSE (J.A.), LASKOWSKI (M.). — Action of chymotrypsin alpha and chymotrypsine beta upon several protein substrates. (*Sciences*, 28 mars 1952, 115, 2, 987, 358-359.)
11. AMBRUS (J.L.), AMBRUS (C.L.), BACK (N.) et coll. — Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzymes. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 97.)
12. AMBRUS (J.L.), BACK (N.) et coll. — Quantitative method for the *in vivo* testing of fibrinolytic agents; effects of intravenous trypsin on radio-active thrombi and emboli. (*Circul. Res.*, 1956, 4, 430.)

13. ANTOLI-CANDELA (F.). — Les enzymes en copho-chirurgie. (*Acta O.R.L. Ibero-Americana*, 1959, 4.)
14. ARCHAIX (R.). — Expérience personnelle sur la zonulolyse par l'Alphachymotrypsine. (*Bull. Soc. Opht. France*, 1960, 2, 134-138; — *Sté Opht. Ouest*, 29 novembre 1959.)
15. ARDOINO (A.L.) et BRUSCA (A.E.). — Effecto antaguizzante della stamina della papaina e del timvisstone sull-azionne flogistica della tossine difterica nella cute delle cavia. (*Boll. Ist. S.M.*, 1958, 37, 450.)
16. ARMOUR. — Le Chymar dans l'ulcère peptique (11 juillet 1961).
17. ARQUES BACH (J.). — A proposito del empleo de los enzimes proteoliticos en anestesia e reanimacion. (*Med. Clin.*, 1959, XXXIII, 2, 127-132.)
ARQUES BACH (J.). — Action thérapeutique de l'Alphachymotrypsine en anesthésiologie et en réanimation. Prévention et traitement des complications respiratoires. (*VII^e Cong. Un. Int. de Thér.*, Genève, 5 au 8 octobre 1961.)
18. ARRUGA (H.). — Las novedades quirurgicas de la operacion de la cataracte. (*Arch. Soc. Oft. Hisp. Americ.*, 1958, 18, 11, 1073.)
19. AUBRY (M.), CAUSSE (J.), PAILLER (R.). — Dix mois d'Alphachymotrypsine en copho-chirurgie. (*LVII^e Cong. Franç. O.R.L.*, Paris, 19-20-21 octobre 1959.)
AUBRY (M.), CAUSSE (J.), PAILLER (R.). — La trypsine et l'Alphachymotrypsine en oto-rhino-laryngologie. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, 5 au 8 octobre 1961.)
20. AVAKIAN (S.). — Current concepts in therapy: chymotrypsin and trypsin. (*New England J. Med.*, 1961, 264, 764.)
21. BABILLIOT (J.), DUCROS (R.). — Alphachymotrypsine et tropho-œdèmes. (*Entretiens de Bichat: Thérap.*, 1961, p. 199.)
22. BAILBE (N.). — La perte du vitré au cours de l'extraction de la cataracte après zonulolyse enzymatique. (*Soc. Opht. du Midi*, 7 décembre 1958.)
23. BALLS (A.K.), JANSEN (E.F.). — Stoichiometric inhibition of chymotrypsine. (*Advance Enzymol.*, 1952, 13, 321-343.)
24. BARBI (G.). — Tripsina et chimotripsina in alcune broncopneumopatie. (*Gior. It. Tuber.*, 1959, 13, 207.)
25. BARBI (G.L.), GRASSI (C.A.) e RIMOLDI (R.). — L'impiego della tripsina e della chimotripsina per via parenterale nel trattamento di alcune broncopneumopatie. (*Gior. It. Tbc. Mal. Tor.*, 1959, XIII, 207.)
26. BARBI (G.), MAGGI (C.A.). — L'impiego della tripsina e della chimotripsina associate a balsamici per aerosol nel trattamento di alcune tracheo-broncopatie. (*Gazz. Med. Ital.*, 1960.)
27. BARBIERI (A. DE). — Significato ed attivita biologiche degli enzimi proteolitici. (*Symp. Trypsine et Chymotrypsine*, Milan, 18-19 avril 1959.)

- BARBIERI (A. DE). — Trypsine et chymotrypsine. Activité anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques. (VI^e Congrès Int. Thér., Strasbourg, octobre 1959.)
28. BARBRY (Antoine). — Contribution à l'étude de l'alphachymotrypsine et ses indications thérapeutiques. (Thèse Méd., Lille, 1961.)
29. BARCELO (P.), SAN SOLA (J.). — La chymotrypsine dans le traitement des maladies rhumatismales. (VII^e Cong. Un. Int. Thér., Genève, 5-8 octobre 1961.)
- BARCELO (P.), SAN SOLA (J.). — Nouveau traitement médical des péri-arthrites scapulo-humérales. (*Revue Rhum.*, 1956, 23, 862.)
- BARCELO (P.), SAN SOLA (J.). — *Médecine et Hygiène*, 1959, 428, 228-230.
30. BARCLAY. — *Brit. Jour. of Plastic Surg.*, octobre 1960.
31. BARRAQUER (J.). — Zonulosis enzimatica. Experiencia personal en 297 casos resultados y conclusiones. (*Asoc. Oft.*, Barcelone, junio 1959.)
- BARRAQUER (J.). — Extraction totale du cristallin avec dissolution de la zonule par zonulolyse enzymatique avec l'Alphachymotrypsine. (*Münch. Ophthalm. Ges. Aug.*, 1958, 8; — *Cr. Klin. Mbl. Augerheik.*, 1958, 133, 1-5, 609-615.)
- BARRAQUER (J.). — Zonulosis enzimatica. Contribucion a la chirurgia del cristalino. (*Am. Med. Circ.*, n° 34, 148; — Note prévia C.O.M. à la Rép. Acad. Med., Barcelone, 8 Abril, Juillet-Agosto 1958.)
- BARRAQUER (J.). — Zonulosis enzimatica. Tecnica actual. (*Resultados Ass. Oftal.*, Barcelone, 1958, 26, n° 5; — *An Medica (Especalidades)*, 45, 43-50, Marzo 1959.)
- BARRAQUER (J.). — Etude critique de la zonulolyse enzymatique. (*Soc. Ophth.*, Paris, séance du 17 octobre 1959; — in *Bull. Soc. Ophth. France*, septembre-octobre 1959, n° 9-10, 551-553.)
32. BARRAQUER (J.), BAILBE (N.). — Zonulolyse enzymatique. Résultats après trois mois d'expérience sur plus de 200 cas. (*Soc. Ophth. Lyon et l'Est de la France*, Dijon, 21-22 juin 1958; — *Bull. Soc. Ophth. Fr.*, 1958, 7-8, 567-570.)
33. BARRAQUER (J.), RUTTL'AN (J.). — Les applications de la chymotrypsine en ophtalmologie. (VII^e Cong. Un. Int., Genève, 5-8 octobre 1961.)
34. BARTOLOMEI (G.). — 311 gli enzimi proteolitici nel trattamento delle flogose pelvi-annessiali femminiti. (*Att. Ost. Gin.*, 1959, 5, 2, 311.)
- BARTOLOMEI (G.). — Applicazione terapeutiche del complesso tripsina-chimotripsina balsamico in ginecologia. (*Att. Ost. Gin.*, 1960, 6, 1175.)
35. BARTOLOZI (S.R.), MORENO (C.F.), MORENO (C.M.). — Aspecto histologico de la cicatriz corneal despnées del empleo de Alfa-quimotripsina. (XXXVI Cong. de la Soc. of Hispano-Americano, San Sebastien, 16-20 septembre 1958.)

36. BASTIAN (J.W.), HILL (R.G.) et ERCOLI (N.). — Circulating esterase activities after parenteral trypsin and chymotrypsine in rabbits. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1956, 99, 800.)
37. BATTISTINI (A.). — Risultati del impiego della alfachimotripsina nella chirurgia del cristallino secondo Barraquer. (*Min. Oft.*, 1959, 1, 5.)
38. BAZIN (S.), CONTE (B.), DELAUNAY (A.). — Effets de l'alphachymotrypsine sur le tissu cellulaire sous-cutané du rat. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1961, 100, 588.)
BAZIN (S.), CONTE (B.), DELAUNAY (A.). — Effets de l'Alphachymotrypsine sur le tissu sous-cutané du rat. (*Sté Franç. Microbiol.*, 10 janvier 1961.)
39. BAZIN (S.), DELAUNAY (A.). — Le métabolisme des mucopolysaccharides. (*Biol. Méd.*, 1959, 48, 4, 351-441.)
40. BECK (Ch.) M.D., LEVINE (A.J.) M.D., DAVIS (O.F.) M.D., HORWITZ (B.) Ph.D. — Clinical studies with an oral anti-inflammatoire enzyme preparation. (*Clinical Med.*, 1960, 7, 3, 519.)
41. BEESON (P.B.). — Tolerance to bacterial pyrogens. Role of the reticulo-endothelial system. (*J. Exp. Med.*, 1947, 86, 39.)
42. BÈGUE (H.), WAKSMANN (J.). — Action de l'Alphachymotrypsine sur l'insertion cristallinienne de la zonule chez l'animal. (*Bull. Soc. Ophth. Fr.*, 1959, 3, 235-237; — *Sté Ophthal. Paris*, 21 mars 1958.)
43. BEIL (R.). — Trypsine et chymotrypsine. (*Am. Soc. Biol. Chem. 74th Annual Meet.*, San Francisco, avril 1955.)
44. BEILER (J.M.), BRENDEN (R.R.) et MARTIN (G.J.). — Action of parenteral trypsin on experimentally-induced edemas of different types in rats. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 89, 2, 274.)
BEILER (J.M.), BRENDEN (R.R.) et MARTIN (G.J.). — Influence of serum inhibitor on antiphlogistic action of trypsin. (*47th Meet. Am. Soc. Biol. Ch.*, Atlantic City, 16-20 avril 1956; — *Fed. Proc.*, 1956, 15, 1, 217.)
45. BEILER (J.M.), MARTIN (G.J.). — Proteolytic enzymes in tissue permeability. (*Am. Soc. Biol. Chem. 74th Annual Meet.*, San-Francisco, avril 1955; — *Fed. Proc.*, 1955, 14, 1, 180.)
46. BELTRAMI (F.), DELEO (F.). — La somministrazione intramuscolare prolungata di chimotripsina. (*Gazz. Sanit.*, 1961, 9, 529.)
47. BENDITT (E.P.). — Histochemical observations on connective tissues, including a note on the use of chymotrypsin as a mucolytic agent for use in gastric lavage in cancer research. (*Texas Rep. Biol. Med.*, 1955, 13, 3, 623.)
BENDITT (E.P.). — An enzyme in mast cells with properties like chymotrypsin. (*Journ. Exp. Med.*, 110, 159, 451.)
48. BENDITT (E.P.), FRENCH (S.E.). — *Journ. of Hist. and Cytochem.*, 1953, 1, 315.

49. BEN (H.), JENKINS (M.D.). — *J. Med. Ass. of Georgia*, octobre 1956.
50. BENZIN (G.). — Die proteolitischen Fermente in der Behandlung der Pleuro-empyeme unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Trypsin Behandlung. (*Zschr. Inn. Med.*, 1953, 11, 8, 515.)
51. BERGMANN (M.). — *Adv. Enzymol.*, 1942, 2, 49.
52. BERNARD (A.). — Inhibiteurs d'enzymes (inactivateurs de protéases, etc.). (*Presse Médicale*, 1959, 67, 61, 2351.)
53. BERNARDI (R.), VERGANI (G.). — La tripsina intramuscolare nella terapia delle tromboflebiti. (*Folia Angiol.*, 1956, III, 6; 1957, 3, 6.)
54. BERTRAND (P.). — Utilisation en gynécologie d'une nouvelle enzyme anti-inflammatoire : l'Alphachymotrypsine. (*Gynecol. et Obstétr.*, 1962, 61, 2, 263.)
55. BESSIÈRE (E.), MIRANDE (M.B.), GOROSTIDI (F.). — Revue des acquisitions récentes en ophtalmologie. (*J. Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1958, 135, 10, 1187-1195.)
56. BEZZI (G.). — La tripsina per via parenterale nella terapia della tbc. polmonare. (*Terapia*, 1960, 347, 18.)
57. BIATT (W.E.), SCHAEFER (C.H.), ZYLBER (J.), JENSEN (H.). — Influence of modified corticosteroids on antitryptic activity of rat serum. (*Circulation Res.*, 1958, 6, 314.)
58. BIERRING (K.). — Contributions to the perceptions of osteogenesis imperfecta congenita and osteopsatyrosis idiopatica identical disorders. (*Acta Chir. Scand.*, 1933, 70, 481.)
59. BILLOW (B.W.) M.D., CABODEVILL (A.M.) M.D., STERN (A.) M.D. — Clinical experiences with oral anti-inflammatory enzyme for intestinal absorption. *South. Med.*, 1960, 41, 286.)
60. BILLOW (B.W.), STERN (A.), OPPENHEIM (A.) et coll. — Chymar, a new protease. Experiences with its uses in a general hospital and office practice. (*Harlem Hosp. Bull.*, 1960, 1, 41-45.)
61. BIRON (A.). — Traitement des formes respiratoires pures de la maladie fibro-kystique du pancréas par les aérosols d'Alphachymotrypsine. (*Progress Médical*, 1961, 89, 3, 58.)
62. BITRY BOELY (C.). — L'Alphachymotrypsine dans le traitement des séquelles de phlébites. (*La Presse Médicale*, 1961, 69, 37, 1623.)
63. BLUMM (H.F.), POPE (C.T.), PRICE (J.P.), WITMER (R.). — Phonochemical inactivation of chymotrypsin. (*Biol. Bull.*, 1950, 99, 2, 317.)
64. BOGNER (R.L.), SNYDER (C.C.). — High dosage oral chymotrypsin as an adjunct in plastic surgery. (*J. Int. Coll. Surg.*, 1962, 37, 3, 289.)
65. BOINET (G.), MARTY (R.). — Etude expérimentale et clinique ; l'action de l'Alphachymotrypsine en gynécologie et obstétrique. (*C.R. Sté Fr. Gyn.*, 1961, 31, 4, 269.)

66. BONHOMME (J.). — L'actualité thérapeutique en obstétrique. (*Fiches Médicales*, 1960, 14.)
67. BORRACHERO DEL CAMPO (J.). — Le traitement de la périarthrite scapulo-humérale par l'Alphachymotrypsine. (*Med. Clin.*, 1957, 6, 3-5, 399.)
68. BOUCHE (J.), CHAIX (G.), HANNEQUIN (M.). — L'Alphachymotrypsine en oto-rhino-laryngologie. (*Ann. d'Oto-Laryngo.*, 1960, 77, 10-11, 830; — *Soc. Laryng. Hôp. Paris*, séance du 25 avril 1960; — in *Ann. Oto-Laryng.*, octobre-novembre 1960, 77, 10-11, 763-769.)
69. BOURDET (P.). — L'Alphachymotrypsine en chirurgie thoracique. (*Bull. Mém. Sté Chir. Paris*, 1961, 51, 6, 162.)
70. BOURDET (P.), FRITZ (R.), BLANC (L.). — L'Alphachymotrypsine dans les séquelles de plaies pleuro-pulmonaires. (*Bull. Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1961, 55, 3, 121-125.)
71. BOYD (R.H.). — La chirurgie de la stérilité masculine. (*III^e Cong. Mond. Text. et Stér.*, Amsterdam, 7-13 juin 1959; — in *Gyn. Prat.*, 1960, XI, n° 3.)
72. BRAND (E.), GASSEL (B.). — *J. Gen. Physiol.*, 1941, 25, 167.
73. BREDÀ (R.), BIZZI (B.), CECCHETTI (G.). — Osservazioni sulla terapia delle trombosi e delle embolie con enzimi fibrinolitici per via endovenosa. (*Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 1955, 10, 2, 231.)
74. BRENNER (A.J.), KORNSTEIN (A.). — Present status of gastric cytology: a study of 60 cases by the chymotrypsin method. (*Am. J. Gastro.*, 1958, 30, 4, 415-424.)
75. BRET (A.J.), LEGROS (R.). — Corticothérapie générale et locale et récupération fonctionnelle tubaire. (*Gyn. Obst.*, 1959, 58, 5, 522-524.)
76. BRINI. — Les trypsines en ophtalmologie. (*Ann. Thérap.*, 1959.)
BRINI. — Echec de la trypsine et de la chymotrypsine dans leurs applications locales en ophtalmologie. Mesures de prudence. (*Soc. Opht. Est*, séance du 11 octobre 1959; — in *Bull. Soc. Opht. France*, n° 12, 890-990.)
77. BROWN (H.), SANGER (F.), KITAI (R.). — The structure of pig and sheep insulins. (*Biochem. J.*, 1955, 60, 4, 556.)
78. BRUCE (R.A.), QUINTON (K.C.). — Effect of oral alphachymotrypsine on sputum viscosity. (*Brit. Med. Jour.*, 1962, 5274, 282.)
79. BUSACCA (A.). — La base anatomique et embryologique du mécanisme de la zonulolyse et les aspects des hernies du corps vitré dans la chambre antérieure. (*Soc. Fr. Opht. Paris*, 11-14 mai 1959.)
80. CAIONE (C.). — I nuovi aspetti della tbc. ganglio polmonare dell'infanzia in trattamento chemio-antibiotico. (*Riv. Tbc. e Mal. App. Resp.*, 1959, 1, 57.)
81. CALNAN (J.), BARR (A.). — The prevention of post-operative oedema. Controlled clinical trial of lyophilized chymotrypsin in plastic surgery. (*Brit. Med. J.*, 1960, 5194, 26, 1-3.)

82. CAMARATA (S.J.), JACOBS (M.J.), AFFELDT (J.E.). — The use of enzymes and wetting agents in the treatment of pulmonary atelectasies. (*Dis. Chest.*, 1956, 29, 4, 388.)
83. CAMPAGNA (F.N.) and HOPEN (J.M.). — Trypsin in ocular disease: effects in 63 cases of hemorrhagic and inflammatory conditions. (*Delaware M.J.*, March 1955, 27, 50.)
84. CAMPANACCI (D.), GUNELLA (G.). — Fisiopatologia e chemia dell'enfisema polmonare nel vecchio. (*Relaz. Congr. Her. Geront.*, Genova, 1958.)
85. CAMPANI (M.). — Emploi par voie parentérale de la trypsine en chirurgie. Simposio sulla tripsina e chimotripsina. (*Atti della Soc. Lorum. di Sc. Med. Biol.*, Turin, 1959, 14, 85-108.)
86. CAPRI (A.), MASTROENI (P.), ORECCHIO (F.). — Contributo allo studio dell'azione locale e generale delle proteine basiche, papaina, e tripsina. (*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1955, 31, 405.)
87. CARLIER (G.), CARON (A.). — L'Alphachymotrypsine en chirurgie de la face. (*Lille Chirurgical*, 1960, XV, 1, 23 ; — *Sté Chir. Lille*, 20 novembre 1959.)
88. CARLIER (G.), CARON (A.), LARÈRE (L.). — Intérêt de l'Alphachymotrypsine dans la traumatologie et la chirurgie maxillo-faciale. (*Revue de Stomatologie*, 1960, 3, 124-132.)
89. CAUSSE (J.). — L'Alphachymotrypsine en copho-chirurgie. (*Ann. O.R.L.*, 1952, 922.)
CAUSSE (J.). — L'Alphachymotrypsine. Premiers essais d'une enzyme protéolytique en copho-chirurgie. (*Ann. Oto-Laryngologique*, 1959, 76, 10-11, 922 ; — *Soc. Laryng. Hôp. Paris*, 1959, 16, III.)
90. GAZZANIGA (M.) et coll. — Emploi parentéral de la trypsine et chymotrypsine en neuro-chirurgie. (*Simp. sulla Tripsina e Chimotripsina*, Milan, avril 1959.)
91. CETRUCO (G.I.). — Use of trypsin intravenously in a gunshot wound. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1953, 152, 605.)
92. CHALMEAU (M.). — L'Alphachymotrypsine dans le traitement des thrombophlébites hémorroidaires. (*Presse Médicale*, 1961, 69, 15, 687.)
93. CHARAMIS (J.). — Nouvelle orientation de la chirurgie de la cataracte par l'emploi de substances chimiques. (*Soc. Hell. Ophtal.*, 19 juin 1958 ; — *Arch. Opht. Paris*, 1959, 19, 2, 180 ; — *Ann. d'Oc.*, 1958, 191, 9, 627-635.)
94. CHARAMIS (J.P.), SKOURAS (Th.J.). — Treatment of tubal obstruction by alphachymotrypsin. (*In. Elliniki Iatriki Issus*, January 1960, n° 2, 66-73.)
95. CHASSAGNE (P.), BLONDET (P.), HENNEQUET (A.). — Streptokinase et processus fibrinolytiques. (*Thérapie*, 1952, 7, 231.)
96. CHERNICK (W.S.), BARBERO (G.J.), EICHEL (N.J.). — *In vitro* evaluation of effect of enzymes on tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis. (*Pediat.*, 1961, 27, 589.)

97. CHILIO (Jean-Pierre). — L'Alphachymotrypsine en gynécologie. (*Thèse Méd.*, R. Foulon, 1961.)
98. CIGARROA (L.G.). — Chymotrypsin in surgery; report of 491 cases. (*J. Int. Coll. Surg.*, 1960, 34, 442.)
99. CIULLA (U.), DESTRO (F.). — L'uso parenterale della tripsina e della chimo-tripsina in ginecologia. (*Symp. Trypsina e Chymotrypsina*, Milan, 18-19 avril 1959.)
100. CLIFFTON (E.E.), GROSSI (C.E.). — The use of plasmin in humans. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 209.)
101. CLIFFTON (E.E.), GROSSI (C.E.), CANNARNELLA (D.). — Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin). (*Ann. Surg.*, 1954, 139, 52.)
102. COBLENTZ (A.) M.D. — A new treatment for peptic ulcer. (*South. Med.*, 1960, XLI, 3.)
103. COGAN (J.E.H.). — A analyses of 300 successive intra-capsular cataract extractions by phakoerisis, alphachymotrypsin being used in 50 % of cases. (*44th Annual Meeting of the Oxford Ophtalmological Congress*, July 1959.)
104. COHEN (G.), DWYER (J.). — The effect of intramuscular trypsin in chronic bronchitis. (*Canad. M.A.J.*, July 1958, 79.)
105. COHEN (H.), GRAFF (M.), KLEINBERG (W.). — Inhibition of Dextran edema by proteolytic enzymes. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 88, 4, 517.)
106. COHEN (H.), KLEINBERG (W.), CHAFLIN (D.), GRAFF (M.). — Effect of proteolytic enzymes on granuloma formation. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 92, 4, 722.)
107. COHN. — Reversible inactivation of chymotrypsin sulfate ions. (*J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 1365.)
108. COLEMAN (J.M.), ANNAN (C.M.), VAUGHN (A.M.) et coll. — Intestinal absorption of crystalline chymotrypsin. (*Exhibit presented at Scientific Session of the A.A.G.*, Miami, Beach, Florida, April 17, 1961.)
109. COLONNA (V.). — *Boll. Soc. It. Biol. Sp.*, 1960, 36, 14, 711.
110. COMTE (M.), CRÉPET (C.). — Le cyto-diagnostic du cancer de l'estomac. Etat actuel de la question. (*Méd. Hyg.*, 30 octobre 1961.)
111. CONCINA (E.). — Azione della tripsina somministrata per via endobronchiale e per aerosols. (*Symp. Trypsina e Chymotrypsina*, Milan, 18-19 avril 1959.)
112. CONCINA (E.), ORLANDI (O.). — L'associazione enzimi-chemioantibiotici per uso endobronchiale nella pratica pneumologica. (*Gazz. Med. Ital.*, 1956, 115, 5, 123.)
113. CONDORELLI (L.). — Fondamenti di terapia dell'insufficienza cardio-respi-ratorio. (*Rif. Med.*, 1959, 73, 1393.)

114. CONNELL (J.F.), ROUSSELOT (L.M.). — The evaluation of anti-inflammatory drugs in surgical lesions. (*Ann. N.Y. Acad. Med.*, 1957, 68, 1, 155.)
- CONNELL (J.F.), ROUSSELOT (L.M.). — Use of enzymatic agents in debridement of burn and wound sloughs. (*Surg.*, 1951, 30, 43.)
115. CONNOR (G.J.), HARVEY (G.C.). — *Am. Surg.*, 1949, 120, 362.
116. CONRAD (C.R.), GEIS (A.F.). — Use of trypsin in the treatment of experimental coronary thrombosis. (*Circulation Res.*, 1958, VI, 3, 352.)
117. CONTI (A.), MAZZEO (F.). — Primi risultati sull'uso della tripsina nel trattamento delle arteriopatie obliteranti periferiche. (*Min. Chir.*, 1957, 12, 419.)
- 117 bis CORETTE. — *Thèse*, Lille 1960 (cf. p. 43).
118. CORNBLEET (T.), CHESROW (K.), LATONI (J.). — Use of chymotrypsin in dermatology. (*Antib. Med. e Clin. Ter.*, 1959, 6, 21.)
119. CORONE (A.). — L'Alphachymotrypsine en aérosols trans-tubaires. Premiers essais.
120. COSTA (P.N.), FONTANA (P.F.). — Broncholitiase et suppuration pulmonaire. Possibilités thérapeutiques du traitement antibiotico-enzymatique endo-bronchique. (*La Clinica*, 1959, 19, 5, 321.)
121. CURL (A.L.), JANSEN (E.F.). — Effect of high pressures on trypsin and chymotrypsin. (*J. Biol. Chem.*, 1950, 184, 1, 45-54.)
122. CUSI (M.), URGELL (J.M.). — Le traitement de l'obturation tubaire par tubage avec un mélange de prednisolone et d'Alphachymotrypsine. Premières observations. (*Rev. Esp. Gin. Obst.*, 1959, 18, 217.)
123. DADDI (G.), GIOBBI (A.). — La chemioprolifassi avvero la chemioterapia di prevenzione (e precauzionale) nelle malattia tbc. (*Giorn. Ital. Tbc. e Mal. Tor.*, 1957, XI, 10.)
124. DADDI (G.), PASAGIKLIAN (M.) et coll. — Diagnostica fuzionale della malattia respiratoria. (Torino, Ed. Min. Med., 1958.)
125. DAMBEZ (R.). — A propos de l'utilisation de l'Alphachymotrypsine dans la maladie de Dupuytren et dans le traitement d'une complication ostéomyélitique. (*Soc. Méd. Pau.*, 2^e trim. 1960.)
126. DAVIE (E.W.), NEURATH (H.). — *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, II, 442.
127. DAVIS (O.F.), LEVINE (A.J.), BECK (C.), HORWITZ (B.). — Chymotrypsin: clinical pharmacologic evaluation as an anti-inflammatory enzyme. (*Post. Med.*, 1959, 26, 719.)
128. DAWSON (M.), TODD (J.P.). — The essay of bacterial pyrogens. (*J. Pharm.*, 1952, 4, 972.)
129. DEBAIN, FABRE, SIARDET (J.). — L'Alphachymotrypsine dans les catarrhes tubaires et les otites chroniques. Incidents et accidents. Technique et résultats. (*Ann. d'O.R.L.*, 1960, 77, 12, 948.)
130. DEBAIN, FABRE, SIARDET (J.), LACOURREYE. — Essai de traitement des tympano-scléroses adhésives par l'Alphachymotrypsine. (LVII^e Cong. Franç. O.R.L., 19-20-21 octobre 1959.)

131. DE BARBIERI (A.). — Gli enzimi nella terapia antibatterica. (*Terapia*, 1959, XLVI, 5-6.)
DE BARBIERI (A.). — Activité anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques. (*VI^e Cong. Intern. de Thérapeutique*, Strasbourg, octobre 1959.)
DE BARBIERI (A.). — La tripsina e le sue nuove applicazioni terapeutiche. (*Osp. Maggiore*, 1955, 43, 351.)
DE BARBIERI (A.). — Actions biochimiques, effets pharmacologiques et thérapeutiques d'un complexe moléculaire trypsine-héparine. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
132. DE BARBIERI (A.) et SCEVOLA (M.E.). — Attività biologiche di una tripsina complessata. (*Atti Accad. Pled. Lombardo*, Seduta, 1^{er} avril 1960.)
133. DECHEN (J.). — L'utilisation de l'Alphachymotrypsine dans le traitement curatif et préventif de l'occlusion post-opératoire. (*Ouest Médical*, 1961, 22, 947.)
134. DEJEAN (C.), VIALLEFONT, BOURDET et BOULARD. — Note sur l'extraction du cristallin avec la zonulolyse suivant la technique de Barraquer. (*Soc. Opht. du Midi*, 7 décembre 1958.)
135. DELANNOY (E.), RIBET (H.). — L'utilisation de la trypsine dans le traitement des hémithorax. (*Presse Médicale*, 1953, 61, 6, 97.)
136. DELAUNAY (A.). — *Pyrogens bacteriens*. (*Bull. Ass. Dipl. de Microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, 1958, 71, 3.)
DELAUNAY (A.). — Les enzymes d'hier à aujourd'hui. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
137. DELAUNAY (A.), BAZIN (S.). — Le foyer inflammatoire. Aspects biochimiques. (*VI^e Cong. Int. Thér.*, Strasbourg, 1^{er}-2-3 octobre 1959.)
DELAUNAY (A.), BAZIN (S.). — Mise au point, bases expérimentales d'une thérapeutique anti-inflammatoire par la trypsine et la chymotrypsine. (*Rev. Path. Gén.*, 1960, 60, 720, 951.)
DELAUNAY (A.), BAZIN (S.). — Taux des hexosamines dans les foyers inflammatoires de nature allergique. (*Symp. an der Med. Univ. Munster*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, octobre 1959.)
138. DELLA PORTA (M.). — L'associazione tripsina-chimotripsina-ribonucleasi nella terapia delle ginecopatie infiammatorie. (*Minerva Ginecol.*, 1959, 11, 23, 1022.)
139. DEL PRINCIPE (A.). — L'attuale fisionomia della tbc. primaria dell'infanzia vista da un Preventorio Vigilato dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale. (*Giorn. Ital. Tbc.*, 1956, 4, 240.)
140. DELTHIS (S.), JULOU (J.). — Analyse de 30 cas de cataracte opérés avec zonulolyse enzymatique. (*Soc. Opht. Paris*, séance du 17 octobre 1959 ; — in *Bull. Soc. Opht. France*, septembre-octobre 1959, n° 9-10, 565-570.)
141. DEMARTINI (A.), SCARPONI (F.). — Tripsina e positivizzazione dell'escreto. (*Terapia*, 1959, 44, 106.)

142. DESNUELLE (P.), FABRE (C.). — Sur la séquence N terminale du trypsinogène et son ablation pendant l'activation de ce zymogène. (*Biochim. Biophys. Acta*, 1955, 18, 49.)
143. DESTRO (F.). — L'uso parenterale della tripsina e della chimotripsina in ginecologia. (*Symp. Trypsine et Chymotrypsine*, Milan, 18-19 avril 1959.)
144. DESTRO (F.), GREGORIG (M.). — Impiego parenterale dell'associazione tripsina-chimotripsina per il trattamento delle affezioni infiammatoire ginecologiche. (*Riv. Ost. Gin. Prat.*, 1959, 41, 5, 443.)
145. DESTRO (F.), PAGANI (C.). — Recherche sperimentali sul meccanismo di azione terapeutica della tripsina e chimotripsina. (*Biologica Latina*, 1959, 12, 583.)
146. DESVIGNES (Pierre). — Réflexions sur l'emploi de l'Alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte. (*Sté d'Ophth. de Paris*, 17 octobre 1959; — in *Bull. Soc. Ophth. France*, septembre-octobre 1959, n° 9-10, 544-546.)
147. DIAIS (F.). — A propos de complications cornéennes avec l'Alphachymotrypsine. (*Bull. Soc. Ophth. France*, 1960, 2, 139-142; — *Sté Ophth. Ouest*, séance du 29 novembre 1959.)
148. DILLIES (R.). — Contribution à l'étude de la zonulolyse enzymatique. (*Thèse*, Lille, novembre 1958.)
149. DOBBELEER (P. DE). — Traitement de sinusites chroniques maxillaires par lavage de sinus et instillations d'Alphachymotrypsine et antibiotique approprié. (*Le Scalpel*, 1961, 21, 484.)
150. DOLLFUS (A.), MASSIN (M.). — Comparaison des résultats des interventions pour cataracte effectuées avec et sans Alphachymotrypsine. (*Soc. Ophth. Paris*, séance du 17 octobre 1959; — in *Bull. Soc. Ophth. France*, septembre-octobre 1959, n° 9-10, 553-562.)
151. DONATI (G.S.), CAMPANI (M.). — L'uso parenterale della tripsina nelle angiopatie. (*Symp. Trypsine et Chymotrypsine*, Milan, 18-19 avril 1959.)
152. DREYER (W.J.), NEURATH (H.). — *J. Biol. Chem.*, 1955, 217, 527.
153. DUFOURMENTEL (C.), MOULY (R.), PRÉAUX (J.). — L'Alphachymotrypsine en chirurgie plastique. (*P.M.*, 1960, 68, 7, 213.)
154. DUGOIS (P.). — Induration plastique des corps caverneux. Association ultrasons, alphachymotrypsine. (*Feuillets Méd.*, 1962, 8, 71.)
DUGOIS (P.). — L'action des ultra-sons dans la maladie de « La Peyronie » accélérée par l'Alphachymotrypsine. (*Soc. Franç. de Derm. et Syph. Lyon*, séance du 23 février 1961.)
155. EDELSTEIN (MORRIS M.) D.O. — The use of chymotrypsin in plastic surgery. (*The California Clinician*, avril 1960.)
156. ENGELHARD, UYENO, PVONIK. — Citati da De Barbieri. (*Terapia*, 1959, 337, 67.)
157. ERCOLI et coll. — Communication personnelle. Chymotrypsine: évaluation clinique et pharmacologique d'une enzyme anti-inflammatoire. Etude clinique. (*Postg. Med.*, 1959, 26, 5.)

158. ERMIGLIA (G.). — L'efficacia dell'enzimoterapia (tripsina e chimotripsina) nelle mastiti (acute e croniche). (*Revista Ost. Gin. Prat.*, 1959, 41, 10, 890.)
159. EVANS (J.), SPEDAL (M.I.). — *Angiology*, 1959, 10, 311.
160. FARBER (S.) et coll. — The mucolytic and digestive action of trypsin in the preparation of sputum for cytologic study. (*Science*, 1953, 117, 687.)
161. FARINI (C.), CANITANO (P.). — La tripsina e la chimotripsina per via parenterale in associazione agli antibiotici nel trattamento di alcune forme di T.B.C. polmonare. (*Riv. Pat. Cl. Tbc.*, 1961, 1, 63.)
162. FARR (R.S.), CLARK (S.L.), PROFFIT (J.E.) et CAMPRELL (D.H.). — Some humoral aspects of the development of tolerance to bacterial pyrogens in rabbits. (*Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 2, 269.)
163. FELISATI (D.). — Impiego della tripsina in otorinolaringoiatria. (*Symp. Trypsine et Chymotrypsine*, Milan, avril 1959.)
FELISATI (D.). — Ricerche su gli enzimi proteolitici pancreatici per via endobronchiale. (*Arch. Sc. Med.*, 1955, 99, 5, 320.)
164. FERNANDEZ DEL VALLADO (P.), GIJON BANOS (J.), GARCIA SORO (J.M.). — Cinq années d'expérience avec l'Alphachymotrypsine dans le traitement des périarthrites scapulo-humérales, spécialement celles d'évolution chronique. Les enzymes en thérapeutique. (*VII^e Cong. Int. de Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
165. FERRARIS (A.), MARETTI (A.), PAOLI (G.). — Sull'impiego della tripsina per via parenterale nella terapia della tubercolosi polmonare.
166. FILIPPI (M.). — De l'effet de l'Alphachymotrypsine en pathologie ano-rectale. (*L'Hôpital*, 1961, 723, 442.)
167. FISHER (M.), WILENSKY (N.). — Parenteral trypsin in peripheral vascular and thromboembolic diseases. (*N.Y. State J. Med.*, 1954, 54, 5, 659.)
FISHER (M.), WILENSKY (N.). — Trypsin intramuscularly in 129 cases of thrombophlebitis. (*Angiology*, 1957, 8, 1, 60.)
168. FRIMAT (J.). — Applications de l'enzymothérapie par l'Alphachymotrypsine en traumatologie. (*Thèse Méd.*, Lille, 1960.)
169. FULLGRABE (E.A.). — Clinical experiences with chymotrypsin. (*Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 1957, 71, 1, 192-195.)
170. FULLGRABE, LICHTMAN (A.L.). — Clinical experiences with chymotrypsin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 1, 196.)
171. GALEAZZI (C.), VALERIO (M.). — La zonulosi enzimatica. (*Atti S.O.L.*, 1958, 13-2, 131-133.)
172. GALEONE (P.). — La tripsina per iniezione nella cura delle bronchiti capillari. (*Terapia*, 1958, 333, 137.)
173. GALLI DELLA LOGGIA (G.), MAGGIULLI (G.). — Tripsina nella terapia della flogosi genitali femminili da sola ed associata agli antibiotici. (*Simp. Trip. Chimot.*, Milano, 18-19 avril 1959; — in *Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 1959, 14, suppl. p. 227.)

174. GARES (R.). — L'Alphachymotrypsine en gynécologie. (*VII^e Cong. Int. Thér.*, Genève, 1961, 5, 8, X.)
175. GASPARDY (G.), FODOR (I.), ELLIAS (L.). — Données concernant le mécanisme d'action antiphlogistique de l'Alphachymotrypsine. (Budapest, à paraître.)
176. GAUFFRÉ (R.). — L'utilisation de l'Alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte (à propos de 50 observations). (*Soc. du Midi de la France*, 7 décembre 1958.)
177. GAUTHIER (G.). — Sur 16 cas d'entorses traitées par l'Alphachymotrypsine pommade. (*Comm. Sté Chir. Lyon*, 11 janvier 1962.)
178. GAZZANIGA et coll. — Emploi parentéral de la trypsine et de l'Alphachymotrypsine en neuro-chirurgie. (*Simp. sulla Tripsina et Chimotripsina*, Milan, avril 1959.)
179. GLENNER (G.G.). — Histochemical demonstration of a species specific trypsin like enzyme in mastcells. (*Nature*, 1960, 185, 846.)
180. GOLBERG (L.), MARTIN (L.E.), SHEARD (P.), HARRISON (C.). — The pharmacology of chymotrypsin administered by inhalation. (*Brit. J. Pharmacol.*, 1960, 15, 304.)
181. GOLDEN (H.). — Effective treatment for traumatic and inflamed lesions using trypsin. (*Clin. Med.*, 1955, 538, 6.)
182. GOLDEN (H.T.). — Intramuscular trypsin its effect in 83 patients with acute inflammatory disorders. (*Delaware M.J.*, octobre 1954, 26, 267.)
183. GOLDENBERG (H.), GOLDENBERG (Y.). — pH dependance of the amino-acid esterase activities of trypsin and chymotrypsin. (*Arch. Biochem.*, octobre 1950, 28-3, 154-168.)
184. GOLDENBERG (H.), GOLDENBERG (Y.), Mc LAREN (L.D.). — An inquiry into the enzyme-catalyzed hydrolysis of leucine-ethyl ester by chymotrypsin. (*Biochem. Biophys. Acta*, 1951, 7, 110.)
185. GOODARD (R.F.), ROOBACH (E.H.). — Intermittent positive pressure breathing aerosol therapy for asthma in children. (*J.A.M.A.*, 1957, 163, 13, 1125.)
186. GORDON (S.), BLONDI (F.B.), CEKLENIK (W.), HUTCHINGS (B.L.). — Effect of streptokinase on mustard oil inflammation of the rabbits eye. (*Am. J. Phys.*, 1956, 186, 219.)
187. GRANGER (P.E.Ch.). — La trypsine. Son utilisation pratique dans les maladies pleuro-pulmonaires. (*Thèse*, Paris, 1956, 1084.)
188. GRASSI (C.). — L'uso parenterale della tripsina e chimotripsina nelle affezioni dell'apparato respiratorio. (*C.R. Simp. sulla Tripsina e Chimotripsina*, Milan, 18-19 avril 1959.)
189. GRASSI (C.) et coll. — L'impiego della tripsina e della chimotripsina da sole ad associate in terapia antitubercolare. (*Giorn. Ital. Tuberc.*, 1959, 13, 215.)

190. GREUER (W.). — Eine neue Behandlungsmethode bei Verbrennungen dritten Grades. (*Dtsch. Gesundheitsw.*, 1948, 3, 214.)
- GREUER (W.). — Über die Behandlung der Verbrennungskrankheiten. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1949, 74, 1205.)
- GREUER (W.). — Endogene proteolitische Fermenten und ihre Bedeutung. (*Arzneimittelforsch.*, 1956, 6, 269.)
- GREUER (W.), HESS (E.). — Die Therapie mit proteolytischen Fermenten. (*Arzneimittelforsch.*, 1954, 4, 432.)
- GREUER (W.). — Die örtliche Behandlung von Verbrennungen. (*Med. Klin.*, 1951, 46, 1302.)
191. GUILLAUMAT (L.), BERNARD (P.). — Quelques réflexions sur l'emploi de l'Alphachymotrypsine dans la chirurgie de la cataracte. (*Soc. Ophth. Paris*, séance du 17 octobre 1959; — in *Bull. Soc. Ophth. France*, septembre-octobre 1959, 9-10, 562-564.)
192. GUZZON (V.), SCEVOLA (M.E.). — Rapporti fra potere proteolitico della tripsina e sua attività anti-infiammatoria. (*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1957, 13, 813.)
193. HACKENBERG (V.). — Statistische Grundlagen zur Messung pyrogener Wirkungen. (*Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1960, 238, 108.)
194. HAKIM (A.A.). — Coordinated enzymes systems. (*V^e Cong. Int. de Bioch.*, Moscou, 10-16 août 1961.)
195. HAKIM (A.A.), DAILEY (J.P.), LESH (J.B.). — New biochemical achievements in relation to the clinical role of chymotrypsin. Les enzymes en thérapeutique. (*VII^e Congrès International de Thérapeutique*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
196. HAMDY (M.K.), RHEINS (M.S.), DEATHERAGE (F.E.). — Bruised tissue. IV. Effect of streptokinase and trypsin on healing. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 98, 763.)
197. HARDY (E.G.). — Parenteral trypsin: its effects on experimental thrombotic and inflammatory conditions. (*Surg., Gyn. and Obst.*, 1955, 100, 1, 91.)
198. HARTLEY (B.S.). — The structure of alphachymotrypsin and related enzymes. (*IV^e Cong. Int. Bioch.*, Vienne, septembre 1958.)
199. HARTLEY (B.S.), KILBY (B.A.). — The inhibition of chymotrypsin by D.I.P. (*Biochem. J. Lond.*, 1952, 50, 5, 672-678.)
- HARTLEY (B.S.), KILBY (B.A.). — Inhibition of chymotrypsin by di-ethyl-p-nitrophenil-phosphate. (*Nature*, 1950, 4227, 784.)
200. HAUROWITZ (F.). — Chemistry and biology of proteins. (New York, Acad. Press Inc. Pub., 1950.)
- HAUROWITZ (F.). — Aminoacid composition of proteins chemistry and biology of proteins (1 volume). (New York, Acad. Press Inc. Pub., 1950.)
201. HEGEMANN (G.). — Grundsätzliches zur örtlichen Behandlung von Verbrennungen. (*H. Unfallheilk.*, 1954, 47, 61.)

202. HENDLEY (Ch.D.), ROBBINS (K.C.), DERTINGER (B.) et coll. — Studies on proteolytic enzymes. I. Toxicology of crystalline trypsin and chymotrypsin. (*Arch. Int. Pharm.*, 1956, 106, 164.)
203. HENNING (H.). — Trypsin-Anwendung als Prinzip bei der Pleuraempyembehandlung. (*Z. Ges. Inn. Med.*, 1954, 9, 1114.)
204. HERVOUET, LENOIR, ERTUS (Mlle). — Précisions histologiques sur l'action de l'Alphachymotrypsine sur les tissus oculaires. (*Bull. Soc. Franç. Ophtal.*, 1960.)
205. HILL (R.G.), BASTIAN (J.W.). — Blood esterase activity following parenteral trypsin and chymotrypsin. (46th Meet. Am. Pharm. Exp. Th. At. City, 16-20 avril 1956; — *Fed. Proc.*, 1956, 15, 1, 438.)
206. HIRS (C.H.W.). — A chromatographic investigation of chymotrypsinogen. (*J. Biol. Chem.*, 1953, 205, 93.)
207. HLADOVEC (J.) et coll. — Antiphlogistische Wirkungen vom proteasen inhibitor aus Kartoffeln auf verschiedene Typen experimentellen Entzündungen. (*Arch. Int. Pharm. Thérap.*, 1960, 128, 343, 54.)
208. HLADOVEC (J.), MANSFELD (V.), HORAKOVA (Z.). — Inhibitory action of trypsin and trypsin-inhibitors on experimental inflammation in rats. (*Experimentia*, 1958, 14, 47, 146.)
209. HOPEN (J.M.). — *Am. J. Ophth.*, 1954, 38, 84.
210. HOWELL (I.L.). — Anaphylactic reaction to chymotrypsine. A case report. (*J.A.M.A.*, 1961, 175, 4, 322.)
211. HUMPHREY (J.H.), BANGHAM (D.R.). — The intern pyrogen reference preparation. (*Bull. Org. Mond. Santé*, 1959, 20, 1241-1244.)
212. IGLAUER (A.), SIMON (D.L.). — The use of intramuscular injection of trypsin and chymotrypsin on ulcerative lesions. (*J. Chron. Dis.*, 1958, 7, 6, 476.)
213. INNERFIELD (I.). — Physiological and clinical effects of buccally given proteases. (*J.A.M.A.*, 1959, 170, 8, 925.)
 INNERFIELD (I.). — Proteolytic enzymes and subsidence of chemically induced inflammation. (*Surgery*, 1956, 39, 426.)
 INNERFIELD (I.). — Buccal trypsin in trauma and inflammation. (*Clin. Res. Proc.*, 1956, 4, 23.)
 INNERFIELD (I.). — The anti-inflammatory effect of parenterally administered proteases. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 167.)
 INNERFIELD (I.). — In clinical medicine. (New York, Mc Graw-Hill Book Co, 1960.)
 INNERFIELD (I.). — Trypsin given intramuscularly in chronic recurrent thrombo-phlebitis. (*J.A.M.A.*, 1954, 156, 13, 1056.)
 INNERFIELD (I.). — Intramuscular trypsin in thromboembolism. (*Clin. Res. Proc.*, 1954, 2, 35.)
214. INNERFIELD (I.), ANGRIST (A.), SCHWARTZ (A.). — Parenteral administration of trypsin. Clinical effect in 538 patients. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1953, 152, 7, 597.)

215. INNERFIELD (I.), SHINER (I.S.), DUANY (E.V.). — Buccal and intramuscular trypsin in respiratory tract infection. (*J. Thor. Surg.*, 1956, 32, 3, 372.)
216. INNERFIELD (I.W.), SCHWARTZ (A.W.), ANGRIST (A.). — The fibrinolytic and anticoagulant effect of intravenous crystalline trypsin. (*Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1952, 28, 537.)
INNERFIELD (I.W.), SCHWARTZ (A.W.), ANGRIST (A.). — Intravenous trypsin its anticoagulant, fibrinolytic and thromboplastic effects. (*J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 1049.)
217. INNERFIELD (I.) et coll. — Buccal and intramuscular trypsin in respiratory tract infection. (*J. Thor. Surg.*, 1956, 32, 3.)
218. JACKSON (I.J.), CUEST (M.M.), ANDREWS (C.), CELANDER (D.R.). — Clinical uses of enzymes in neurosurgery. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 58, 230.)
219. JACOBSON (K.). — Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. (*Scand. Journ. Clin. Invest.*, 1955, 7, 14, 57-102.)
220. JALDEC A SAS (F.), PUIG MUSET (P.). — L'Alphachymotrypsine en thérapeutique. (*Méd. Hyg.*, 1960, 471, 573.)
221. JANSEN (E.F.), CURL (A.L.), BALLS (A.K.). — A cristallin pure active oxydation product of alphachymotrypsin. (*J. Biol. Chem.*, 1951, 189, 2, 671-682.)
222. JANBON (M.), FLANDRE (O.), DAMON (M.), JANBON (F.). — Activité anti-inflammatoire de l'Alphachymotrypsin. Etude expérimentale. Les enzymes en thérapeutique. (*VII^e Cong. International de Thérapeutique*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
223. JANSEN (E.F.), NUTTINGS (F.), JANG (R.), BALLS (A.K.). — Mode of inhibition of chymotrypsin by D.I.P. Introduction of isopropyl and elimination of fluorine as hydrogen fluoride. (*J. Biol. Chem.*, 1950, 185, 209-220.)
224. JENKINS (B.H.) J.M.A. — Chymar. Lyophilised chymotrypsin intramuscular. (*J.A.M.A.*, 1956, 431-433.)
225. JENKINS (H.) M.D. — Chymotrypsin: its varied uses in eye, ear, nose, throat and related conditions. (*Medical Times*, 1959, 87, 1613-1615.)
226. JENKINS (B.). — Trypsin in vascular diseases. (*J. Med. Ass. Georgia*, 1956, 45, 431.)
227. JENSEN (H.), CHAMOWITZ (D.L.) et coll. — Antifibrinolytic activity in plasma after exposure to cold and after chymotrypsin administration. (*Blood*, 1953, 8, 4, 324.)
228. JOHNSON (A.J.), FLETCHER (A.P.), MC CARTY (W.E.). — The intramuscular use of streptokinase. (*Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1957-1958, 68, 201.)
229. JOHNSON (R.B.), MYCER (M.J.), FRUTON (J.S.). — Catalysis of transpeptidation reactions by chymotrypsin. (*J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 205-211.)

230. JOHNSON (A.J.), TILLET (W.S.). — The lysis in rabbits of intramuscular blood clots by the streptococcal fibrinolytic system (streptokinase). (*J. Exp. Med.*, 1952, 95, 449.)
231. JULIEN (R.G.). — La zonulolyse enzymatique dans l'opération de la cataracte. 20 observations. Extraction totale du cristallin chez les jeunes. (*Soc. Ophth. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 11 octobre 1958; — *Bull. Soc. Ophth. Fr.*, 1958, 11, 766-771; — *Arch. d'Ophth. et Rev. Gén. d'Ophth.*, avril-mai 1959, 19, 3, 298.)
232. KARLHUBER (F.). — Empyembildung mit Trypsin besonders in der Thoraxchirurgie. (*Medizinische*, 1948, 2, 84.)
233. KEIRE et coll. — *Arch. Surg.*, 1960, 81, 2, 311.
234. KELLER (P.J.), COHEN (E.), NEURATH (H.). — Procarboxypeptidase. II. Chromatographic isolation, further characterization and activation. (*J. Biol. Chem.*, 1958, 230, 90.)
KELLER (P.J.), COHEN (E.), NEURATH (H.). — The proteins of bovine pancreatic juice. (*J. Biol. Chem.*, 1958, 233, 344.)
235. KELLNER (A.), ROBERTSON (T.). — Selective necrosis of cardiac and skeletal muscle induced experimentally by means of proteolytic enzyme solutions given intravenously. (*J. Exp. Med.*, 1954, 99, 4, 387.)
236. KISKADDEN (W.S.), BARKER (D.E.). — Experimental work in the homotransplantation of the skin. (*Proc. Clin. Congress Am. College Surgeons Surgical Forum*, 1950, 417.)
237. KLAYMAN (N.I.), MASSEY (B.N.). — The cytologic diagnosis of gastric cancer by chymotrypsin lavage. 1° Accuracy of method. 2° The detection of early malignancy. (*Gastroenterology*, 1955, 29, 5, 849, 854 et 859.)
238. KLEINFELD (G.), HABIF (D.V.). — Effect of trypsin and chymotrypsin on the granuloma pouch. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 87, 3, 585.)
239. KROBER (K.H.). — Über die Fermentativ antibakterielle Behandlung des Pleuraempyems. (*Med. Klin.*, 1955, 50, 2216.)
240. KRYLE (L.), ARNOLDI (C.), KUPPERMAN (H.S.). — The therapeutic effectiveness of trypsin in the treatment of thrombophlebitis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 1, 178.)
241. KRYLE (L.S.), CALVELLI (E.), BONHAM (D.), KUPPERMAN (H.S.). — Clinical studies on the use of parenteral trypsin and chymotrypsin in peripheral vascular disease. (*Angiology*, 1956, 7, 3, 287.)
242. KRYLE (K.), KUPPERMAN (H.S.), ARNOLDI (C.). — Conference on proteolytic enzyme and their clinical application. (New York, 1956, 8-9, 11.)
243. KUNITZ (M.). — Crystalline soybean trypsin inhibitor, general properties. (*J. Gen. Physiol.*, 1947, 30, 4, 291.)
244. KUNITZ (M.), NORTHROP (J.H.). — Crystalline chymotrypsin and chymotrypsinogen. (*J. Gen. Physiol.*, 1935, 18, 433.)

- KUNITZ (M.), NORTHROP (J.H.). — Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin of a trypsin inhibitor and inhibitor trypsin compound. (*J. Gen. Physiol.*, 1935, 18, 433.)
- KUNITZ (M.), NORTHROP (J.H.). — Chymar-lyophilised chymotrypsin intramuscular. (*J. Exp. Med.*, 1954, 99, 387.)
245. LAGÈZE et coll. — La corticothérapie intraveineuse dans le traitement d'urgence de l'état de mal asthmatique. (*J. Méd. Lyon*, 1958, 39, 912.)
246. LAGROT (F.), ANTOINE (G.). — Alphachymotrypsine et chirurgie plastique et réparatrice. (*VII^e Cong. Un. Thér. Int.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
- LAGROT (F.), ANTOINE (G.). — Alphachymotrypsine et chirurgie plastique. (*Afrique Franç. Chir.*, 1960, XVIII, 1, 17.)
247. LAINE (E.), GALIBERT (P.). — L'alphachymotrypsine en neuro-chirurgie. (*Le Mouvement Thérapeutique*, 1961, 2, 76.)
248. LANDE (M.), VERGOZ (D.), LÉGER (L.). — Essai de traitement de la fibrinolyse par les inhibiteurs d'enzymes. (*Presse Médicale*, 1960, 32, 1255.)
249. LARUELLE. — L'Alphachymotrypsine. Contribution à l'étude de l'enzymothérapie. (*Thèse Méd.*, Paris, 1960.)
250. LASKOWSKI (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 166, 555.
251. LA TORRETTA (G.), NAPOLITANO (M.). — Trattamento della impervietà tubarica con tripsina. (*Arch. Ost. Ginecol.*, 1959, 64, 264.)
252. LAUBRY (Ch.), LOUVEL (J.). — Traité des maladies des veines. (Paris, G. Doin, 1955.)
253. LAUFMAN (H.), ROACH (H.D.). — Intravenous trypsin in the treatment of thrombotic phenomena. (*Arch. Surg.*, 1953, 66, 4, 552.)
254. LÉGER (L.), LANDE (M.), VERGOZ (D.). — Inhibiteurs d'enzymes (inactivateurs de protéases...). (*Journal de Chirurgie*, 1960, 80, 2, 155.)
255. LEGGAT (P.O.), VERITY (C.), NEWELL (D.J.). — Chronic bronchitis. Controlled trial of isoprenaline and chymotrypsin by inhalation. (*Brit. Med. J.*, 1961, 5244, 88.)
256. LEGRAND, BARON, CHEVANNES, PASQUIER. — Deux années d'utilisation de l'Alphachymotrypsine dans la chirurgie du cristallin. (*Bull. Soc. Franç. Ophtal.*, 1960.)
257. LEGRAND, CLAES, LECOMTE, DEHAESSES. — La zonulolyse enzymatique. Résultats après un an. (*Soc. Belge d'Opht.*, 1959, 28, VI.)
258. LEGRAND (J.), HERVOUET (F.), BARON (A.). — L'extraction de la cataracte après zonulolyse enzymatique. (*Soc. Opht. de l'Ouest*, Nantes, 7 décembre 1958 ; in *Bull. Soc. Fr. Opht.*, 1958, 9-10, 695-699.)
259. LEGRAND (J.), HERVOUET (F.), BARON (A.), KNEJER. — L'Alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte. (*Soc. de l'Ouest*, Angers, 22 juin 1958 ; — *Bull. Soc. Fr. Opht.*, 1958, 9-10, 695-699.)

260. LEGRAND (J.), HERVOUET (F.), BARON (A.), LENOIR (A.). — Essais expérimentaux et cliniques sur la zonulolyse enzymatique. (*Soc. Fr. Opht. Paris*, 11-14 mai 1959.)
261. LEMBECK (H.), HOFMANN (H.). — Recherches expérimentales sur la zonulolyse enzymatique. (*Klin. Mbl. F.A.*, 1959, 135, 2, 232-240.)
262. LEURET (J.Ph.). — L'Alphachymotrypsine dans le traitement des bronchopneumopathies aiguës. (*VII^e Cong. International de Thérapeutique*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
263. LESH (B.), HAKIM (A.), DAILEY (P.). — Nouveaux résultats cliniques de la chymotrypsine. (*VII^e Cong. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
264. LEVINE (A.J.), DAVIS (O.F.), BECK (Ch.), HORWITZ (B.). — Studies with chymotrypsin ointment variety of cutaneous pathological states. (*Antibiotic Medicine and Clinical Therapy*, 1959, VI, 11, 645.)
265. LEY (A.P.), HOLMBERG (A.S.), YAMASHITA (T.). — Histology of zonulolysis with alphachymotrypsin employing light and electron microscopy. (*Am. Jour. Opht.*, January 1960, 49, 1, 67-80.)
266. LICHTMAN (A.L.). — Emploi de la trypsine contre l'œdème par anastomoses intestinales. (*Ann. Journ. of Surg.*, New York, 1957, 94, 5.)
267. LIEBOWITZ (D.), RITTER (H.). — Anaphylactic reaction to chymotrypsin. (*J.A.M.A.*, 1960, 172, 2, 159.)
LIEBOWITZ (D.), RITTER (H.). — Reazione anafilattica alla chimotripsina. (*Min. Ped.*, 1961, 31-32, 1052.)
268. LIMBERT (R.C.) et coll. — Enzymatic lysis of respiratory secretion by aerosols trypsin. (*J.A.M.A.*, 1952, 149, 816.)
269. LIMBERT (C.R.), REISER (H.G.), ROETTIG (L.G.), CURTIS (G.M.). — Enzymatic lysis of respiratory secretions by aerosols trypsin. (*J.A.M.A.*, 1952, 149, 818.)
270. LIVINGSTON (S.F.), SILVERMAN (I.), SOBEL (A.E.). — The significance of chymotrypsin. Inhibitor levels in the serum of patients with carcinoma of the breast. (*Cancer Research*, 1957, 17, 857-861.)
271. LOCONTE. — Risultati ottenuti dall'uso della tripsina nella affezioni infiammatorie ginecologiche. (*Min. Ginecol.*, 1958, 10, 9, 367.)
272. LOMBARD (G.). — Les utilisations possibles de l'Alphachymotrypsine administrée par voie parentérale en ophtalmologie. (*Soc. Opht. Paris*, séance du 16 janvier 1960 ; — in *Bull. Soc. Opht. France*, 1960, n° 1.)
LOMBARD (G.). — Les thérapeutiques enzymatiques en ophtalmologie. (*Vie Méd.*, 1960, 41, 101.)
273. LOPEZ, PRATS (J.L.). — Notre expérience dans le traitement de la périarthrite scapulo-humérale par l'Alphachymotrypsine. (*Medicina Clinica*, 1958, 31, n° 1, 29.)
274. LOUROS (N.), KASKARELIS (D.). — Le traitement de l'obturation tubaire par l'Alphachymotrypsine. (*Revue Fr. Gyn. Obst.*, 1960, 55, 5, 345.)

275. LOWELL (I.H.). — *J.A.M.A.*, 1961, 175, 322.
276. LUCAS (R.D.) D.S.C. — Chymotrypsin: a new doing for use in peditary. (*Current Peditary*, March 1960.)
277. LUCCHESI (M.). — Considerazioni sui tentativi di potenziamento della terapia chemio-antibiotica della tbc. polmonare. (*Lotta c. Tbc.*, 1960, 5-6, 420.)
278. LURASCHI (C.). — La terapia anti-infiammatoria con enzimi pancreatici proteolitici per via parenterale in campo ostetrico e ginecologico. (*Riv. Ost. Gin. Prat.*, 1958, 40, 1, 58.)
LURASCHI (C.). — L'associazione tripsina e chimotripsina per via I.M. nella terapia delle tromboflebiti di pertinenza ostetrica e ginecologica. (*Riv. Ost. Gin. Prat.*, 1957, 39, n° 2, 1163.)
279. MAIRE (R.). — Etude de l'action de l'Alphachymotrypsine dans les gastrites. (*La Clinique*, 1961, 56, 555, 53.)
280. MANGIONE (F.). — Studio clinico sulle applicazioni pratiche degli enzimi proteolitici: l'alphachymotripsina per aerosol. (*Rass. Clin. Terapia Scienze Affini*, 1960, 60, 4.)
281. MARCHIS-MOUREN (G.), CHARLES (M.), DESNUELLE (P.). — Sur l'équipement en enzymes du suc pancréatique de porc et de chien. (*Biochim. Biophys. Acta*, 1961, 50, 186.)
282. MARLAND (J.). — Traitement enzymatique des sécrétions bronchiques épaisses. (*Nouveautés Thérapeutiques*, 1954, 5, 3, 9.)
283. MARTIN (G.J.). — Trypsin the pharmacology of the drug. (*Exp. Med. and Surg.*, 1955, 13, 156.)
MARTIN (G.J.). — An anti-inflammatory effect of trypsin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 70.)
MARTIN (G.J.). — Clinical enzymology. (London, J. et A. Churchill.)
MARTIN (G.J.). — Clinical enzymology. (Little Brown, 1958.)
284. MARTIN (G.J.), BOGNER (R.H.), EDELMAN (A.). — Further *in vitro* observations with radioactive trypsin. (*Am. J. Pharm.*, 1957, 129, 11, 386.)
285. MARTIN (G.J.), BRENDEN (R.L.), BEILER (J.M.). — Effects of parentally administered trypsin and phosphorylated hesperidin. (*Arch. Int. Pharmacod.*, 1953, 96, 124.)
MARTIN (G.J.), BRENDEN (R.L.), BEILER (J.M.). — Inhibition of egg-white edema by proteolytic enzymes. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 4, 636.)
MARTIN (G.J.), BRENDEN (R.), BELLER (J.M.). — Mecanism of the anti-inflammatory action of trypsin. (*Am. J. Pharm.*, 1955, 127, 4, 125.)
286. MARTINO (R.). — L'uso topica della tripsina nella complicate della angio-pathie. (*C.R. Symp. Trypsine et Chymotrypsine*, Milan, 18-19 avril 1959.)
287. MASSANO (A.), MUSSO (G.). — La tripsina intramuscolare nelle affezioni infiammatorie della pelvi femminile. (*Minerva Gin.*, 1958, 10, 3, 126-131.)

288. MASSON (H.). — L'Alphachymotrypsine dans le traitement des sinusites chroniques. (*Gaz. Hôp.*, mai 1960, n° 15.)
- MASSON (H.). — Valeur nouvelle des injections modificatrices dans le traitement des sinusites chroniques. (*Sem. Thér.*, 1960, 36, 718.)
289. MAURI (S.). — I fermenti pancreatici proteolitici in associazione a sostanze balsamiche nel trattamento della insufficienza respiratoria delle broncopatie acute del eta senile. (*Estr. da Gazz. Med. It. E.D. Min. Med. Torino*, 1959.)
- MAURI (S.). — L'insufficienza respiratoria grave delle broncopneumopatie acute senile; effetto della terapia enzimatica in combinazione con la terapia cortisonica per via endovenosa. (*Gazz. Med. It.*, 1961, 120, 2, 56.)
- MAURI (S.). — Trattamento enzimo balsamico per via aerosolica nella terapia della affezioni dell'albero respiratorio. (*Gazz. Med. Ital.*, 1961, 120, 103.)
290. MAZZEO (F.), CONTI (A.), DIGILIO (V.). — Comportamento elettroforetico delle proteine sieriche dopo somministrazione endovenosa ed endoarteriosa di tripsina nel cane. (*Medicina Sperimentale*, 1956, 28, 179.)
291. MAZZEO (F.) et coll. — Tossicità acuta della tripsina. (*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1955, 31, 402.)
292. MENDLEY (Ch.D.), ROBBINS (K.J.), DERTINGER (B.), LEMENTS (G.R.), ERCOLI (N.). — Studies on proteolytic enzymes. I. Toxicology of crystalline trypsin and chymotrypsin. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1956, 106, 104.)
293. MENEGHINI (P.). — L'impiego della tripsina nella cura delle malattie tromboemboliche e delle infiammazioni acute e croniche. (*Rass. Clin. Terap. Sc. Aff.*, 1957, 56, 131.)
294. MENKIN (V.). — Dynamics of inflammation. (New York, 1940.)
- MENKIN (V.). — *J. Exper. Med.*, 1938, 67, 129.
- MENKIN (V.). — Biochemical mechanism in inflammation. (Springfield, Ill., U.S.A., G.C. Thomas, 1956.)
295. MERCIER (A.). — Médicaments nouveaux. (*Gaz. Méd. Fr.*, 1956, 61, 235.)
296. MERCIER (A.), JÉZAGABEL. — L'Alphachymotrypsine par voie parentérale en ophtalmologie. (*Bull. Soc. Franç. Ophtal.*, 1960, 5, 307.)
297. MÉRIEL (P.), RUFFIÉ (R.), FOURNIÉ (A.), CUQ (P.). — Le traitement des périarthrites scapulo-humérales par les injections locales de trypsine ou d'Alphachymotrypsine. (*Toulouse Méd.*, 1960, 5, 377.)
298. MESCOLINI (G.). — Sulla topografia e morfologia degli addensamenti zonali da prima infezione tbc. (Pisa, Ed. Omnia Med., 1937, suppl. 34.)
299. MESCOLINI (G.), CAIONE (C.), MONACO (L.). — Le opacità segmentarie regredibili da prima infezione tbc. polmonare. (*Lotta c. Tbc.*, 1957, 7-8, 604.)
300. METSCHER (R.), LUPO (C.). — Contributo allo studio della attività antiflogistica della chimotripsina e suoi rapporti col potere proteolitico. (*Boll. Soc. It. Sp.*, 1958, 2, 567.)

301. MIECHOWSKI (W.L.), ERCOLI (N.). — Studies on proteolytic enzymes III trypsin and chymotrypsin in relation to inflammatory processes. (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 116, 43.)
302. MILLER (M.J.). — The anti-inflammatory effect of intramuscular streptokinase. (*Ann. N.Y. Acad. of Sc.*, 1957-1958, 68, 185.)
303. MOHNKE (W.). — Zur inhalations behandlung mit einem Trypsinpräparat. «Pyosolva.» (*Med. Klin.*, 1953, 48, 52, 1937.)
304. MONCEAUX (R.N.). — Quelques nouveatés importantes en thérapeutique enzymatique. (*Moniteur Pharm. et Labo.*, 1960, 14, 405, 429.)
305. MONNINGER (R.H.G.). — Orally administered chymotrypsin: a new concept in enzyme therapy. (*Ment. Digest*, novembre 1961, 23, 11-17.)
306. MONTI (A.). — Esperience cliniche sull'impiego per via aerosolica di soluzioni acquose di balsamici ed antisettici in campo otorinolaringologico. (*Min. Med.*, 1952, 96, 1188.)
307. MORRE (F.T.). — Report on seventy-five patients treated with Chymar. (*Brit. Jour. Plastic Surg.*, janvier 1959, II, 4, 335-339.)
308. MORANI (A.D.). — Uses of enzymes in plastic surgery. (*International Congr. Plastic Surg.*, Londres, 12-17 juillet 1959.)
309. MORANI (A.D.), SERLIN (O.), KING (R.M.), FLYNN (J.R.). — Chymotrypsin: a surgical study. (*J. Int. Coll. Surg.*, 1960, 34, 6, 717.)
310. MOREAU (P.G.), SEMONIN. — Une année d'utilisation de chymotrypsine dans la chirurgie du cristallin. (*Sté d'Opht. Est-France*, séance du 11 octobre 1959; — in *Bull. Soc. d'Opht. France*, n° 12, 907-915.)
311. MORINI (R.). — Evoluzione della Tbc polmonare infantile nel dodecennio 1948-1959. (*Riv. Pat. App. Resp.*, 1961, 2-3, 177.)
312. MORIZOT (J.). — Essai clinique et biologique de l'Alphachymotrypsine en chirurgie plastique et maxillo-faciale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1961.)
313. MORRISON (J.E.), CASALI (J.L.). — Traitement protéolytique des escarres de décubitus. (*Am. Journ. Surg.*, 1957, 93, 3, 448.)
314. MOSER (K.M.). — *The New England J. of Med.*, 1957, 256, 6, 259; 1957, 256, 7, 304.
MOSER (K.M.). — Thrombolysis with fibrinolysin (plasmin) new therapeutic approach to thromboembolism. (*J.A.M.A.*, 167, 14, 1695.)
315. MOSS (J.M.), BRENDEN (R.), SIMON (H.), BEILER (J.M.), MARTIN (G.J.). — Effect of trypsin on wound healing. (*Arch. Inter. Pharm. Therap.*, 1957, 110, 375.)
316. MOZAN (A.A.). — Chymotrypsin therapy of peptic ulcer. Results in 78 cases. (*Postgraduate Medicine*, 1959, 26, 542.)
317. MUFTIG (M.K.). — *Indian. J. M. Sc.*, 1957, 11, 1015.
318. MURPHY (H.). — Trypsin in peripheral vascular diseases. Review and report of 210 patients. (*New York State J.M.*, 1959, 59, 1973.)

319. MUSTARD (R.L.), MURILLO (C.). — Prevention of arm lymphedema following radical mastectomy. (*Ann. Surgery* (suppl.), décembre 1961, 154, 282-285.)
320. NECHTOW (M.J.) M.D., WALTER (J.), REICH M.D. — Pelvic inflammatory disease: chymotrypsin therapy. (*Amer. Pract. Digest Treat.*, 1960, 11, 1.)
321. NEICH (W.J.), NECHTOW (M.J.). — Chymotrypsin therapy. (*Ann. Pract. Dig. Treat.*, 1960, 11, 45.)
322. NEURATH (H.), DIXON (G.H.). — Structure and activation of trypsinogen and chymotrypsinogen. (*Fed. Proc.*, 1957, 16, 791.)
323. NEURATH (H.), DIXON (G.H.), PECHERE (J.F.). — Certain aspects of the structure and active sites of « chymotrypsin and trypsin ». (*IV^e Cong. Int. Bioch.*, Vienne, septembre 1958.)
324. NICOLETIS. — Etude expérimentale des micro-greffes cutanées. Perspectives pour la réparation des grandes pertes de substance cutanée. (*Thèse Méd.*, Paris, 1960.)
325. NIQUET. — La corticothérapie en pathologie infectieuse. (*Lille Médical*, 1958, III, n^o spécial, 597-604.)
326. NORTHROP (J.H.). — Crystalline trypsin: kinetics of digestion of proteins with crude and crystalline trypsin. (*I. Gen. Physiol.*, 1932, 16, 339.)
327. NORTHROP (H.H.), KUNITZ (H.), HERRIOTT (R.M.). — Crystalline enzymes. (New York, Ed. Columbia University Press, 1955.)
328. NOTTER (A.). — Intérêt psycho-prophylactique de la suture intra-dermique des épisiotomies sous anesthésie locale. (À propos de 106 observations d'accouchements psycho-physiques.) (*P.M.*, 1960, 68, 16, 611.)
329. NUZZONE (A.), PONTE (F.). — Sul trattamento delle emorragie sotto congnutivali: prove clinico-sperimentali con enzimi fibrinolitici ed ialuronidasi. (*Rass. Clin. Ter. Sc. Aff.*, 1956, 55, 2, 89.)
330. O'DONOGHUE (D.H.). — *Med. Times*, 1959, 87, 1246.
331. OFFRET (G.), HAYE (C.), CAMPINCHI (R.). — Examen histologique d'un globe opéré de cataracte avec zonulolyse enzymatique. (*LXVI^e Congrès Soc. Fr. d'Opht.*, Paris, 10-14 mai 1959.)
332. OHLENBUSCH (H.D.). — Strukturelle grundlagen der fermentwirkung. (*Die Med. Welt.*, 1960, 52-53, 2741.)
333. OLIVE (R.). — De l'utilisation de la Trypsine pure cristallisée en intrapleurale et en aérosols. (*Thèse*, Paris, 1957, 121.)
334. OMEZ (Y.E.). — Indications et résultats du traitement par l'Alphachymotrypsine en chirurgie. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5 au 8 octobre 1961.)
335. OMODÉI-ZORINI (A.). — Traitement de la puberculose de l'enfant. (*Travaux Centre Int. Enfance*, Paris, Ed. Masson, 1956.)

336. ORLANDI (O.), FERREDO (P.G.). — L'emploi de la trypsine - Chymotrypsine par voie parentérale dans le traitement des suppurations bronchiques et pulmonaires. (*Gaz. Med. Ital.*, 1959, 118, 10, 385.)
337. PAILLER (R.), CAUSSE (J.). — Essai de l'Alphachymotrypsine en cophochirurgie. (Soc. d'O.R.L. de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance du 5 avril 1959.)
338. PALANQUE (G.). — Contribution à l'étude de l'Alphachymotrypsine plus particulièrement dans son application locale. (*Thèse Méd.*, 1959.)
339. PARON (R.), SALA (L.). — Tripsina e chimotripsina nelle forme bronchitiche croniche con enfisema polmonare. (*Gazz. Méd. It.*, août 1960.)
340. PARSONS (D.S.). — Asthma, Bronchitis, Rhinitis and Sinusitis, adjunctive Treatment with Intramuscular Chymotrypsin. (*Clinical Med.*, 1958, 5, 1941.)
341. PAUFIQUE (L.). — Emploi de la Chymotrypsine dans l'extraction intracapsulaire du cristallin. Premiers résultats. (Soc. *Ophthal. de l'Est de la France et de Lyon*, Dijon, juin 1958.)
Nouvelles spécialités pharmaceutiques. Alphachymotrypsine. Thérapeutiques enzymatiques anti-inflammatoires. (*Nouveautés Méd.*, juin 1961, 10, 6, 317-318.)
L'opération de la cataracte par la méthode de Smith, aidée par l'Alphachymotrypsine. (Soc. *d'Ophth.*, Lyon, 25 janvier 1959.)
Indications actuelles de la Chymotrypsine dans la chirurgie du cristallin. (Soc. *Ophth. de Lyon et de l'Est de la France*, Dijon, 21 juin 1958 ; *Bull. Soc. Fr. Ophth.*, 1958, 7-8, 570-572 ; *An. d'oc.*, 1958, 2, 854.)
342. PERDRIEL (G.). — Action de l'Alphochymotrypsine par voie parentérale dans les hémorragies du vitré. (*Bull. Soc. Ophth.*, 1960, 12, 658.)
343. PEDRO PONS (A.). — Progrès actuels de la thérapeutique en rhumatologie. (*I. Jour. Esp. Rhum.*, Malaga, 11-12 mai 1956.)
344. PEYCELON (A.). — Anti-infectieux et anti-inflammatoires. (*Médecine libre*, 1961, 35, 12, 34.)
345. PHILLIPS (D. M.P.). — Further observations on the action of Chymotrypsin on Insulin. (*Bioch. Journ.*, 1951, 49, 4, 506.)
346. PHILLIPS (R.S.). — Orenzyme in Prevention of Post-Operative complications in Varicose-Veins. (*Scot. Med. Journ.*, 1961, 16, 29.)
347. PIETRO DI (D.). — L'uso della tripsina nel trattamento incruento delle suppurazioni acute e croniche dei vari organi. (*Minerva, Chirurg.*, 1956, 11, 8, 322.)
348. POCIDALON (P.) et MILOCHEVITCH. — Les Enzymes en thérapeutique. (*Vie Médicale*, 1958, 39.)
349. POLLOCK. — Antitryptic substances in experimental acute pancreatitis. (*S.G.O.*, 1956, 102, 4, 483.)

350. PRUETER (D.), PRUETER (R.D.), STEIN (M.), DRUM (J.A.), KALZ (F.). — Chymotrypsin as a debriding agent. (*Can. Med. Ass. Jour.*, 1957, 76, 12, 1040.)
351. PUIG LEAL (J.), FERNANDEZ DEL VALLADO (P.), GIJON BANOS (J.). — Tratamiento de la périarthritis escapulo-humérale con la Alpha-quinotripsina. (*Rev. Clin.*, 1957, 6, 389.)
PUIG LEAL (J.), GIJON BANOS (J.), FERNANDEZ DEL VALLADO (P.). — Traitement de la périarthrite scapulo-humérale avec l'Alphachymotrypsine. (*Rhumatologie*, 1958, 10, 2, 66.)
352. PUIG LA CALLE (J.). — Applications thérapeutiques de l'Alphachymotrypsine en chirurgie générale. (*VII^e Cong. Un. Int. de thérapeutique*, Genève, 5 au 8 octobre 1961.)
353. PUIG Y ROIG (P.). — Alfa-quimotripsinoterapie en tocoginecologia. (*Med. An. Int.*, jul.-agosto 1959.)
PUIG Y ROIG (P.). — L'Alphachymotrypsine en injections intra-tubaires en gynécologie. (*III^e Congrès International de la stérilité et la fertilité*, Amsterdam, juin 1959, 7, 13.)
354. PULCINI (G.). — Osservazioni sull'uso della tripsina e chimotripsina in osteetrica e ginocologia. (*Min. Medica*, 1960, 51, 32, 1439.)
355. PURDI (D.). — Alphachymotrypsin. (*Pharm. Jour.*, 1959, 182, 405.)
356. RAPOPORT (C.). — The use of trypsin in the therapy of tuberculous lymphadenites and tuberculous fistulae. (*Dis. Chem.*, 1958, 34, 154; — *Delaware State Med. J.*, 1958, 167.)
357. RAVINA (A.). — Trypsine et chymotrypsine. (*Presse Médicale*, 1959, 67, 48, 1782.)
358. RAVINA (A.), WENGER (M.). — Le traitement local des ulcères de jambe par l'association de papaïne et de pénicilline. (*Presse Méd.*, 1957, 65, 23, 511-512.)
359. REICH (W.J.) et NECHTOW (M.J.). — Pelvic inflammatory disease: chymotrypsin therapy. (*Amer Pract. Digest of Treatment*, 1960, 11, 1, 45.)
360. REINHAREZ (D.). — Trypsine et chymotrypsine en angiologie. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
REINHAREZ (D.). — Effets thérapeutiques de la trypsin et de la chymotrypsine en angiologie. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
361. REISER (H.G.) et coll. — Tryptic debridement of fibrinopurulent empyema. (*Surg. Forum*, 1951, p. 17.)
362. REISER (H.G.), ROETTIG (L.C.), CURTIS (G.M.). — Selective physiologie debridement with topical tryptic enzymes. (*Am. Jour. Surg.*, 1953, 85, 3, 376.)
363. REISER (H.C.), PATTON (R.) et ROETTING (L.C.). — The tryptic debridement of necrotic tissue. (*Arch. Surg.*, 1951, 63, 4, 568.)

364. REMKY (H.). — Erfahrungen mit der enzymatischen Zonulolyse nach Barraquer. (*Munch Opht. Gesell.*, 8 Aug. 1958: — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1958, 133-5, 616-619.)
365. RICO-ESPINEL (O.), MORENO-BOTIN (E.). — Résultats obtenus avec l'aérosol-thérapie de chymotrypsine dans les processus broncho-pulmonaires. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
366. RINALDI (F.), FONGO (A.), BOCCA (M.). — Médication parentale par trypsine dans la chirurgie de la main. (Extrait de la *Rassegna di Clinica Terapia E. Scienze Affini*, année LIX, 1960, 2.)
367. ROBINSON (M.). — The use of chymotrypsin to decrease postoperative edema in abrasive surgery. (*Med. Ann. D.C.*, 1960, 29, 496-498.)
368. ROBINSON (W.), WOOLEY (P.B.), ALTOUNYAN (R.E.C.). — Reduction of sputum viscosity in chronic bronchitis. (*Lancet*, 1958, 11, 819.)
369. ROETTIG (L.G.), REISER (H.G.), HABEEB (W.), MARK (L.). — The use of trypsin in chest diseases. (*Dis. Chest.*, 1952, 21, 3, 245.)
370. ROLDOT (M.), VILLENEUVE (E.). — La trypsine. (*Vie Méd.*, 1955, 36, 705.)
371. ROLLE (Mme). — Applications de l'Alphachymotrypsine en chirurgie, plus spécialement en chirurgie d'accidents. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
372. ROSE (K.D.). — Anaphylactic reaction to aqueous chymotrypsin injection: development in a previously non sensitive patient. (*J.A.M.A.*, 1960, 173, 7, 796.)
373. ROVERY (M.), DESNUELLE (P.). — Sur les aminoacides libérés pendant l'hydrolyse de la globine de cheval, par la pepsine, la trypsine et la chymotrypsine cristallisées. (*Bioch. Bioph. Acta*, 1951, 7, 4, 600.)
- ROVERY (M.), DESNUELLE (P.). — Sur le mécanisme chimique de l'activation du chymotrypsinogène de bœuf par la trypsine. (*C.R.S.B.*, 1954, 148, 1437.)
- ROVERY (M.), DESNUELLE (P.). — Caractérisation de nouveaux précurseurs endopeptidasiques du pancréas. (*V^e Cong. Int. Bioch.*, Moscou, 10-16 août 1961.)
374. ROVERY (M.), CHARLES (M.), GUY (V.), GUIDONI (A.), DESNUELLE (P.). — Purification de nouveaux précurseurs protéolytiques du pancréas. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1960, 42, 11, 1235.)
375. ROVERY (M.), DESNUELLE (P.), BONJOUR (G.). — Sur le mode d'attaque de la globine de cheval par la trypsine et la chymotrypsine. (*Biochim. Biophys. Acta*, 1950, 6, 1, 166.)
376. ROVERY (M.), GABELOTEAU (C.) et coll. — Quelques considérations nouvelles sur la structure du chymotrypsinogène et sur l'activation du trypsinogène. (*IV^e Cong. Int. Bioch.*, Vienne, septembre 1958.)

377. ROVERY (M.), POILROUX (M.), CURNIER (A.), DESNUELLE (P.). — Sur les protéolyses limitées provoquant l'activation du chymotrypsinogène. (*Bioch. Biophys. Acta*, 1955, 17, 565.)
378. RUBIN (C.E.), BENDITT (E.P.). — A simplified technique using chymotrypsin lavage for the cytological diagnosis of gastric cancer. (*Cancer*, 1955, 8, 6, 1137.)
379. RUDAUU (Ph.). — Acquisitions en thérapeutique O.R.L. en 1960. (*Fiches Médicales*, 1960, 13.)
380. RUFFIÉ (R.), FOURNIÉ (A.), AYROLLES (C.H.). — La dexaméthazone dans le traitement local des rhumatismes. (*Toulouse Médical*, janvier 1960, n° 1, 62-74.)
381. RUFFIÉ (R.), FOURNIÉ (A.), CUQ (P.). — Le traitement des périarthrites scapulo-humérales par les injections de trypsine et d'Alphachymotrypsine. (Toulouse, 1 volume, 1958.)
382. SALERNO (J.P.). — Observations on the use of trypsin in gynecology. (*Texas State J. Med.*, 1959, 55, 6, 418.)
383. SALVI (P.). — Il trattamento della periartrite scapolo-omeroale con alfa-chimotripsina. (*Simp. Trips. Chimot.*, Milano, 18-19 avril 1959.)
384. SAN SOLA (L.), BARCELO (P.). — Nouveau traitement des péri-arthrites scapulo-humérales. (*Rhumatologie*, 1956, 4, 158.)
 SAN SOLA (L.), BARCELO (P.). — Nuevo tratamiento medico de las peri-artritis escapulo-humerales. (*Rev. Nuevo Esp. Reumat.*, 1956, 6, 7, 453.)
 SAN SOLA (L.), BARCELO (P.). — La alfaquimotripsina local, tratamiento de eleccion de la periartritis escapulo-humeral. (*Rev. Esp. Reum.*, 1958, 7, 5, 506-512.)
385. SAN SOLA (L.), VALDECASAS (F.G.), PUIG MUSER (P.), BARCELO (P.). — Emploi de l'alphachymotrypsine en application locale dans quelques processus rhumatismaux. (*Thérapie*, 1957, 12, 2, 194.)
386. SARRAUX (H.). — L'extraction du cristallin chez le grand myope. (*Soc. Opht. Paris*, séance du 20 novembre 1960; — in *Arch. Opht.*, janvier-février 1961, 1, 44-45.)
387. SARTORI (A.). — Gli enzimi proteolitici pancreatici nel trattamento delle flebopatie. (*Min. Chir.*, 1960, 15, 2, 180.)
388. SAVI (C.). — L'impiego della tripsina per via intramuscular nel trattamento delle forme infiammatorie ginecologiche. (*Minerva Ginec.*, 1957, 40, 9, 569.)
389. SCALABRINO (R.). — Etude expérimentale des effets anti-inflammatoires et anti-infectieux de la trypsine et de la chymotrypsine. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
390. SCALABRINO (P.). — Osservazioni sperimentali e cliniche sull'uso parenterale della tripsina e della chimotripsina. (*Simp. sulla Tripsina e Chimotripsina*, Milano, 18-19 avril 1959.)

391. SCARBONCHI (L.E.). — L'Alphachymotrypsine dans les raideurs articulaires post-traumatiques. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
392. SCARBONCHI (L.E.), LAGRAVE. — Trois cas de maladie de Lapeyronie traités par Alphachymotrypsine. (*Bull. Mém. Sté Chir. Paris*, 1961, 51, 6, 151.)
393. SCHMITZ (H.E.), PAVLIC (R.S.). — Control of edema and pain in episiotomy. Use of oral proteolytic enzymes. (*Obst. and Gyn.*, 1961, 17, 260.)
394. SCHOSTOK (P.), WALTHER (D.). — Die Anwendung von proteolytischen Fermenten in der Traumatologie. (*Monat. Unfalheilk.*, 1960, 12, 463-467.)
395. SCHRAMM (W.). — Über die Behandlung post traumatischer odeme und Schwellungen mit einen proteolytischen Ferment. (*Die Mediz. Welt.*, 1961, 51, 2707.)
396. SCHUBERT (E.). — *Ztschr. Haut. u. Geschlk.*, 1954, 16, 214.
397. SCHULTZ (E.H.). — A comparative study of varidas enzymatic debriding agents. (*Thèse*, Bâle, 1957.)
398. SCHWERT (G.W.). — The molecular size and shape of the pancreatic proteases. (II. *Chymotrypsinogen*, 1951, 190, 799.)
399. SCHWERT (G.W.), KAUFMAN (S.). — The molecular size and shape of the pancreatic proteases. (III. *Alphachymotrypsin*, 1951, 190, 807.)
400. SCOTT (A.). — A study of the action of chymotrypsin on the skin. (*Jour. Invest. Derm.*, 1958, 30, 4, 201.)
401. SELIGMAN (B.). — Clinical experience with trypsin. (*Ohio State Med. J.*, 1955, 51, 442.)
402. SELYE (H.). — Effect upon inflammation of topical treatment with trypsin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 1, 6.)
403. SERRANO (S.). — Sulle possibilita terapeutiche della tripsina. (*Min. Cardioangiol.*, 1956, 4, 630.)
SERRANO (S.). — Azione antiflogistica della tripsina per via intramuscolare. (*Min. Cardioangiol.*, 1956, 4, 637.)
404. SHERMAN (E.), ELLISON (R.S.). — Subjective evaluation of an enzyme preparation in episiotomy pain. (*Am. J. Obst. Gynecol.*, 1961, 82, 4, 863.)
405. SHERRY (S.) et ALKAJAERSIG (N.). — Biochemical, experimental and clinical studies of proteolytic enzymes: with particular reference to fibrinolytic enzyme of human plasma. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 52.)
406. SHERRY (S.), GOTTERSMAN (L.), WASSERWA (P.), TITCHENER (A.), TROW (W.). — Enzymatic dissolution of experimental arterial thrombi in ghi dog by trypsin and plasminogen activators. (*Journ. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1303.)
407. SHERRY (S.), TROLL (W.), GOTTESMAN (L.). — Studies on the action of intravenously administered trypsin. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1952, 40, 942.)

408. SHERRY (S.) et coll. — The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. (*J. Thor. Surg.*, 1950, 20, 393.)
409. SHULMAN (N.R.). — Studies on inhibition of proteolytic enzymes by serum: the concurrence of changes of fibrinogen concentration with changes in trypsin inhibition. (*J. Exper. Med.*, 1952, 95, 605.)
410. SIARDET (J.). — L'Alphachymotrypsine dans le traitement des tympano-scléroses adhésives. (*Entretiens de Bichat*, 1^{er}-8 octobre 1961: « Méd. et Spécial. ».)
411. SILBERT (N.E.). — *Dis. Chest.*, 1959, 35, 162.
SILBERT (N.E.). — Intramuscular trypsin in chronic chest diseases. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 58, 328.)
412. SIMONNET (H.), THÉVENOT (R.), AUCLAIR (M.). — Action anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques administrés par voie buccale. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
413. SMITH (E.L.), BROWN (D.M.). — Sedimentation behavior of derivatives of alphachymotrypsin. (*J. Biol. Chem.*, 1952, 195, 525-530.)
414. SMITH (E.L.), BROWN (D.M.), LASKOWSKI (M.). — Molecular weights of chymotrypsinogen and chymotrypsin alpha and beta. (*J. Biol. Chem.*, 1951, 191, 639.)
415. SPECTOR (W.G.). — Role of some higher peptides in inflammation. (*J. Path. Bact.*, 1951, 63, 93.)
416. STEWART (C.F.). — *Angiology*, 1959, 10, 299.
417. STORMORKEN (H.). — The effect of trypsin on blood coagulation and the mechanism of its action. (*Jour. Lab. Clin. Med.*, 1956, 48, 4, 519.)
418. STRAUSS (E.W.). — Some clinical uses of chymotrypsin. (*Practitioner*, 1960, 184, 1102, 519-523.)
419. SUSMAN (B.S.), FITCH (T.S.P.). — Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. (*J.A.M.A.*, 167, 14, 1705.)
420. SZIJARTO (A.). — Impiego della tripsina nelle affezioni infiammatorie ginecologiche. (*Terapia*, 1960, 45, 9.)
421. TAGNON (H.J.). — Progrès récents dans l'application médicale et chirurgicale des enzymes. (*Practitioner*, 1955, 174, 95.)
422. TAGNON (J.), WEINGLASS (A.R.), GOODPASTOR (W.E.). — The nature and mechanism of shock produced by the intravenous injection of chymotrypsin. (*Am. Jour. Phys.*, 1945, 143, 5, 644.)
423. TAMALET (L.J.). — A propos de quelques aspects thérapeutiques en rhumatologie. (*P. Therm. Clin.*, 1959, 5-6, 204.)
424. TALIB (S.J.). — Chymotrypsin therapy of bronchial asthma. (*Clin. Med.*, 1960, 7, 2575.)

425. TAYLOR (A.M.B.), OVERMAN (R.S.), WRIGHT (I.S.). — Studies with crystalline trypsin. Results and hazards of intravenous administration and its postulated role in blood coagulation. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1954, 155, 4, 347.)
426. TAYLOR (A.), WRIGHT (J.S.). — Intravenous trypsin. (*Circulation*, 1954, 10, 3, 331.)
427. TEITEL (L.H.), SIEGEL (S.J.) M.D., TENDLER (J.) M.D., RESER (P.) M.D., HARRIS (S.B.) M.D. — Clinical observations with chymotrypsin in 305 patients. (*Indust. Med. Surg.*, 1960, 29, 150.)
428. TÉMINE (P.), BOURHIS (J.). — Influence favorable de l'Alphachymotrypsine sur un ecthyma gangréneux diabétique. (*Bull. Sté Franç. Derm. Syph.*, 1960, 2, 285 ; — *Sté Derm. Syph. Marseille*, 30 janvier 1960.)
429. TESTA (V.). — Sull'uso della chimotripsina per via intramioscolare in chirurgia plastica. (*Rass. Clin. Ter.*, 1960, 59, 15.)
430. TODD (P.). — Symposium on pyrogens. (*I. Pharmacol.*, 1954, VI, 305.)
431. TODOROFF (T.), BERIOLI (P.). — Osservazioni cliniche su un gruppo di pazienti affetti di tubercolosi polmonare, sotto posti ad aerosole di trypsin. (*Min. Med.*, 1954, 45, 6, 150.)
432. TRILLAT (A.), GAUTHIER (G.). — Traitement des entorses par l'Alphachymotrypsine par application externe. (*Sté Chir. Lyon*, 11 janvier 1962.)
433. TROUTMANN (R.C.). — Réunion sur l'emploi de l'Alphachymotrypsine en ophtalmologie. (*Trans. Amer. Acad.*, 1958, 2958, 62, 6, 876.)
434. UMIKER (W.), YOUNG (L.), WAITE (B.). — The use of chymotrypsin for the concentration of sputum in the cytologie diagnosis of lung cancer. (*Univ. Michigan Med. Bull.*, 1958, 24, 7, 265.)
435. UNGER (L.), UNGER (A.H.). — Trypsin inhalations in respiratory conditions with thick serum. (*J.A.M.A.*, 152, 12, 1109.)
436. USOBIAGA (J.L.). — Note sur le traitement de divers syndromes rhumatismaux avec l'Alphachymotrypsine. (*Méd. Clin.*, 1957, 1, 3.)
437. VALDECASAS (F.G.). — Etude expérimentale et pharmacologique de la chymotrypsine. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 6-7-8 octobre 1961.)
438. VALIURE-VIALER (V.), ROBIN (A.), CHAPUT. — Notre expérience de l'Alphachymotrypsine dans l'opération de la cataracte. Ses dangers. (*Soc. Ophth. Midi*, séance du 18 octobre 1959 ; — in *Bull. Soc. Ophth. France*, novembre 1959, 11, 820-831.)
439. VALLADO (F.), BANOS (G.), GARCIA (M.), SORO (M.G.). — Cinq années d'expériences dans le traitement des périarthrites scapulo-humérales, spécialement celles d'évolution chronique, par l'Alphachymotrypsine. (*VII^e Cong. Un. Int. Thér.*, Genève, 5-8 octobre 1961.)
440. VENABLE (H.P.). — The present status of alphachymotrypsin. (*Jour. Nat. Med. Ass.*, 1960, 52, 404.)

441. VENERANDO (A.), MAFFEI (R.). — Osservazioni sull'impiego per via inalatoria di tripsina ed antibiotici abbinati nella terapia di alcune affezioni bronchiali. (*Minerva Medica*, 1955, 46, 67-68, 385.)
442. VIALAS (Marc). — Etude des effets de l'Alphachymotrypsine en chirurgie générale et infantile. Rapport de 91 cas. (*Gaz. Méd. Fr.*, 1960, 24, 2767.)
443. VILAIN (R.). — Traitement des escarres. (*Ann. Chirug.*, 1960, 14, 3-4, 159.)
VILAIN (R.). — Traitement des escarres chez le vieillard. (*Revue Fr. Gêront.*, 1961, VIII, 179.)
444. VILLAMI (M.F.) et BEHERAN (P.). — Traitement des phlébo-thromboses et de leurs séquelles par la trypsine intra-musculaire. (*Angiology*, avril 1956, 7, 2, 179-185.)
445. VINCI (G.G.). — Altre ricerche sull'azione degli enzimi pancreatici sulla reazione aderenziale del peritoneo. (*Boll. Sta. Ital. Biol. Spe.*, 1959, XXXV, 24, 1671.)
446. VIVIANI (G.). — Le syndrome post-phlébitique. (*Chir. Italiana*, 1959, 2, sup. n° 1.)
447. WAKSMANN (Jacques). — L'Alphachymotrypsine en ophtalmologie. Recherches expérimentales sur son mode d'action sur l'insertion zonulo-capsulaire. (*Thèse*, Paris, 1959.)
448. WALSER (E.). — Über das Verhalten der Glaskörpergreuzmembran nach Staroperation mit fermentativer zonulolyse. (*Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1959, 134, 4, 524-527.)
449. WEEKERS (M.M.R.), LAVERGNE (G.), STASSART (C.L.) (Liège). — Avantages et inconvénients de la zonulolyse enzymatique par l'Alphachymotrypsine au cours de l'extraction cristallinienne (étude clinique). (*Bull. Soc. Belge Opht.*, 30 novembre 1958, 120.)
450. WEIMAR (V.). — Polymorphonuclear invasion of wounded corneas. Inhibition by topically applied sodium salicylate and soybean trypsin inhibitor. (*I. Exp. Med.*, 1957, 105, 141.)
451. WEITNAUER (G.), MATTEI (A.), SIMONCINI (F.). — Osservazioni sulla tecnica del saggio per la ricerca delle sostanze pirogene in soluzione e preparati miettabili e sui mezzi per depirogenare le stesse. (*J. P. Formaco.*, 1958, 13, 235.)
452. WERBIN (H.), MC LAREN (A.D.). — The effect of hight pressure on the rates of proteolytic hydrolysis I. Chymotrypsin. (*Arch. Biochem.*, 2 avril 1951, 31, 2, 285.)
453. WERLE (E.), KEHL (R.), KOEBKER (K.). — Trypsin, chymotrypsin, hallidin an bradykinin. (*Biochem. Zeit.*, 1950, 321, 3, 213.)
454. WILCOX (P.E.), COHEN (E.), TAN (W.). — Amino acid composition of alphachymotrypsinogen, including estimation of asparagine and glutamine. (*J. Biol. Chem.*, 1957, 228, 999.)

455. WIDMAN (C.J.). — Intramuscular trypsin in the treatment of chronic thrombophlebitis. (*Angiology*, 1955, 6, 473.)
456. WOHLMAN (A.), KABACOFF (B.L.), AVAKIAN (S.). — Comparative stability of trypsin and chymotrypsin in human intestinal juice. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1962, 109, 26-28.)
457. ZINICOLA (N.), BOUNOUS (G.). — Tripsina ed emocoagulazione. Risultati di alcune esperienze *in vivo*. (*Min. Card.*, 1957, V, 2, 40.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
------------------------	---

CHAPITRE I

A. HISTORIQUE	4
B. PROPRIETES GENERALES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE	5
I. - Définition	5
II. - Nature	5
III. - Propriétés pharmacodynamiques	6
— <i>Caractérisation</i>	6
— <i>Titration</i>	7
— <i>Activité</i>	8
— <i>Influence des effecteurs</i>	9
IV. - Obtention de l'Alphachymotrypsine	10
— <i>In vivo</i>	10
— <i>In vitro</i>	10
V. - Les propriétés pharmacologiques	12
— <i>Toxicité</i>	12
— <i>Administration</i>	14

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE	17
--	----

I. - L'Alphachymotrypsine est anti-inflammatoire	18
II. - L'Alphachymotrypsine agit sur les réactions cellulaires	20
— <i>Le granulome post-inflammatoire</i>	20
— <i>La cicatrisation</i>	20
— <i>La fibrose, la sclérose</i>	20
III. - L'Alphachymotrypsine et la coagulation sanguine	21
IV. - Propriétés mucolytiques de l'Alphachymotrypsine	22

CHAPITRE III

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN THERAPEUTIQUE 23

INDICATIONS EN PRATIQUE GENERALE 24

I. - En anesthésie et réanimation	25
II. - En cardiologie, angéiologie, phlébologie	25
— <i>Les indications</i>	25
— <i>La technique</i>	26
— <i>Les résultats</i>	26
III. - En chirurgie	26
— <i>Promoteurs</i>	26
— <i>Effets recherchés</i>	27
— <i>Indications</i>	27
IV. - En dermatologie	28
V. - En gastro-entérologie	29
VI. - En ophtalmologie	29
— <i>Promoteurs</i>	29
— <i>Indications</i>	29
VII. - En oto-rhino-laryngologie	30
— <i>Affections purulentes de l'oreille et des voies supérieures</i> . .	30
— <i>En otologie - audiochirurgie</i>	31
— <i>En cophochirurgie</i>	31
— <i>En cancérologie</i>	31
VIII. - En rhumatologie	31
— <i>Indications</i>	31
IX. - En pneumophtysiologie	32
— <i>Indications</i>	33
X. - En urologie	33

CHAPITRE IV

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN PRATIQUE OBSTETRICALE 35

INDICATIONS OBSTETRICALES 35

I. - Pendant la grossesse	35
— <i>Cédèmes de la grossesse</i>	35
— <i>Avortements par rétroversion utérine</i>	36

II. - Durant l'accouchement	38
III. - Après la grossesse	38
— <i>Épisiotomie et œdèmes périnéaux après épisiotomies</i>	38
— <i>Déchirures périnéo-vaginales</i>	40
— <i>Thrombus vulvo-vaginaux</i>	40
— <i>Lymphangites et engorgements mammaires du post-partum</i>	41
IV. - Chez l'enfant	42
— <i>Hématome palpébral d'un enfant</i>	42
— <i>Céphalématome</i>	42
— <i>Prévention des troubles ischémiques par œdème lors des</i> <i>traumatismes obstétricaux</i>	43

CHAPITRE V

L'ALPHACHYMOTRYPSINE EN PRATIQUE GYNECOLOGIQUE 45

I. - Processus infectieux aigus et chroniques	45
— <i>Effet mucolytique</i>	45
— <i>Effets protéolytiques</i>	50
— <i>Effets fibrinolytiques</i>	54
II. - Les séquelles des infections	55
— <i>Les adhérences</i>	55
— <i>Synéchies utérines</i>	61
— <i>Les obstructions et sténoses tubaires</i>	61
III. - Les interventions chirurgicales	81
— <i>Dans la prophylaxie d'adhérences post-opératoires</i>	82
— <i>Dans la chirurgie d'exérèse</i>	84
— <i>Dans la chirurgie conservatrice</i>	87

CONCLUSIONS 91

BIBLIOGRAPHIE GENERALE SUR L'ALPHACHYMOTRYPSINE 93

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963
